

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. H. Kewitz

ERPROBUNG EINES VERFAHRENS
ZUR ARZNEIMITTELÜBERWACHUNG NACH DER ZULASSUNG

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Werner Altwein
aus Posen

1977

Aus: Institut für Klinische Pharmakologie der Freien Universität
Berlin, 1000 Berlin 45, Hindenburgdamm 30

Direktor: Prof. Dr. med. H. K e w i t z

Erprobung eines Verfahrens
zur Arzneimittelüberwachung nach der Zulassung



Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

A l t w e i n , Werner

aus Posen

Referent: Prof. Dr.med. H. K e w i t z

Korreferent: Prof. Dr.med. G. N e u h a u s



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 14. April 1977

Herrn Dr.jur. Gottfried R i c h t e r



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	<u>Einleitung</u>		1
1.1.	Arzneimittelüberwachung nach der Zulassung	. . .	1
1.2.	Methoden der Arzneimittelüberwachung nach der Zulassung	. . .	4
1.2.1.	Freiwillige Meldung von Nebenwirkungen	. . .	4
1.2.2.	Drug Monitoring in Krankenhäusern	. . .	5
1.2.2.1.	Methode von Hurwitz und Wade	. . .	5
1.2.2.2.	Methoden von Cluff, Seidel, Smith und Thornton	. . .	5
1.2.2.3.	Methoden von Weber et al. und Rahn et al.	. . .	8
1.2.2.4.	Intensive Drug Monitoring	. . .	8
2.	<u>Eigene Untersuchungen</u>		
	Methoden der Datenerfassung, Datenorganisation und Datenverarbeitung		
2.1.	Datenerfassung	. .	12
2.1.1.	Monitoring nurses	. .	12
2.1.2.	Aufgaben der "monitoring nurses"	. .	13
2.2.	Erfassungsbögen und erfaßte Daten	. .	14
2.2.1.	Aufnahmebogen (Vital Statistics)	. .	14
2.2.2.	Medikamentenanamnese (Medication History)	. .	15
2.2.3.	Medikamente während des stationären Aufent- haltes (Drug Starting-Drug Stopping)	. .	17
2.2.4.	Welche Medikamente werden erfaßt ?	. .	25
2.2.5.	Arzneimittelcode	. .	26
2.2.6.	Nebenwirkungsbogen (Adverse reaction sheet)	. .	28
2.2.7.	Definition der Nebenwirkung	. .	30
2.2.8.	Charakterisierung der Nebenwirkungen	. .	32
2.2.9.	Beurteilung des Kausalzusammenhangs zwi- schen Nebenwirkung und Arzneitherapie	. .	35
2.2.10.	Entlassungsbogen (Discharge sheet)	. .	39
2.2.11.	Labordaten (Admission Laboratory Data)	. .	41

	Seite
2.2.12. Bericht über plötzliche Todesfälle . . .	42
(Sudden death report form)	
2.2.13. Definition des plötzlichen unerwarteten Todes..	43
2.2.14. Pathologisch-anatomische Todesursache	
beim plötzlichen unerwarteten Tod . . .	43
2.2.15. Todesfall durch Arzneimittel . . .	45
2.2.16. Kriterien für den Ausschluß von Patienten	
aus der Arzneimittelüberwachung . . .	48
2.2.17. Beratung und Fachaufsicht . . .	50
2.3. Datenverarbeitung . . .	52
2.3.1. Manuelle Prüfung der Daten . . .	52
2.3.2. Maschinelle Plausibilitätsprüfungen . . .	53
2.3.3. Prüf- und Änderungsprogramme . . .	54
2.3.4. Programme zur Auswertung . . .	57
3. <u>Ergebnisse</u> . . .	60
3.1. Allgemeine Angaben über Patienten und Liegezeit	60
3.2. Angewendete Arzneimittel . . .	61
3.2.1. Herzwirksame Glykoside . . .	62
3.2.2. Nitrite . . .	62
3.2.3. β -Rezeptorenblocker . . .	62
3.2.4. Beruhigungs- und Schlafmittel,	
Psychopharmaka . . .	62
3.2.5. Analgetika/Antirheumatika . . .	63
3.2.6. Abführmittel . . .	64
3.2.7. Chemotherapeutika . . .	64
3.2.8. Diuretika . . .	64
3.3. Vor der Krankenhausaufnahme angewendete	
Arzneimittel . . .	65
3.4. Vergleich der Arzneimittelwahl im Kran-	
kenhaus mit der in der Ambulanz . . .	66
3.4.1. Analgetika . . .	67
3.4.2. Beruhigungs- und Schlafmittel . . .	68

3.4.3.	Diuretika	. . .	68
3.4.4.	Antidiabetika	. . .	68
3.4.5.	Antihypertensiva	. . .	69
3.4.6.	Chemotherapeutika	. . .	70
3.4.7.	Glucocorticoide	. . .	71
3.4.8.	Herzwirksame Glykoside	. . .	71
3.5.	Indikationen für häufig angewendete Arzneimittel	. . .	72
3.5.1.	Herzwirksame Glykoside	. . .	72
3.5.2.	Beruhigungs- und Schlafmittel	. . .	73
3.5.3.	Antibiotika	. . .	73
3.5.4.	Diuretika	. . .	73
3.5.5.	Häufig medikamentös behandelte Symp- tome und Krankheitsgruppen	. . .	73
3.6.	Therapeutische Wirksamkeit	. . .	74
3.7.	Nebenwirkungen	. . .	77
3.7.1.	Nebenwirkungsrate	. . .	78
3.7.2.	Arten der Nebenwirkungen	. . .	78
3.7.3.	Manifestation der Nebenwirkungen	. . .	80
3.7.4.	Medikamentengruppen und Nebenwirkungen	. .	80
3.7.5.	Krankenhouseinweisung wegen Nebenwirkungen.		81
3.7.6.	Arzneimittel ohne Nebenwirkungen	. . .	81
3.7.7.	Nebenwirkungen von Digoxin zusammen mit Diuretika	. . .	83
3.8.	Arzneimittelanwendungen und Diagnosen der Verstorbenen	. . .	85
4.	<u>Diskussion</u>	. . .	87
4.1.	Krankenhouseinweisung wegen Nebenwirkungen		87
4.2.	Daueranwendung von Arzneimitteln und Krank- heiten	. . .	88
4.3.	Nebenwirkungen bei Arzneimittelanwen- dungen im Krankenhaus		91
4.4.	Abschätzung von Nutzen und Risiko		93

4.5.	"Event-Analyse"	95
4.6.	Vergleich der Arzneimittelwahl, der NW- Raten, der Diagnosen mit anderen Ländern	97
4.7.	Zusammenhänge beim Auftreten von NW bei meh- reren gleichzeitig verabreichten Arznei- mitteln	100
5.	<u>Zusammenfassung</u>	101
6.	Tabellen und Abbildungen	
7.	Literaturverzeichnis	

1.

Einleitung

1.1. Arzneimittelüberwachung nach der Zulassung

Bei der Einführung neuer Arzneimittel wird es sich in Zukunft nicht möglich sein, auf Grund von Tierversuchen und auf Grund der klinischen Erprobung das Ausmaß der therapeutischen Wirksamkeit und möglicher Schädlichkeiten vorauszusehen, denn die Bedingungen, unter denen die Anwendung im medizinischen Alltag erfolgt, weichen ganz wesentlich von denen ab, die bei der klinischen Erprobung gegeben sind, geschweige denn von denen, die im Tierexperiment nachgeahmt werden können. An zahlreichen Beispielen aus der Vergangenheit ist zu belegen, daß Wirksamkeit und Schädlichkeit zwar häufig, aber keineswegs regelmäßig und gesetzmäßig vorhersehbar, d.h. aus Tierexperiment und klinischer Erprobung ableitbar sind.

Auch sehr schwerwiegende Schädlichkeiten haben sich oft erst nach jahrelanger, selbst jahrzehntelanger Anwendung gezeigt. Daher muß versucht werden, derartige unvorhersehbare schädliche Lebenswirkungen durch systematische Erhebungen so früh wie möglich zu erkennen, damit nicht

mehr Menschen betroffen werden, als unvermeidbar ist.

Außerdem wurden bisher erst dann Untersuchungen eingeleitet, wenn der Verdacht einer schädlichen Nebenwirkung aufgetreten war. Dieses Vorgehen erscheint bedenklich, weil schon die Verordnung eines Mittels, das in dem Verdacht steht, eine schädliche Nebenwirkung hervorzurufen, ärztlich nicht zu vertreten ist. Nach Möglichkeit sollten in solchen Fällen, also beim Auftreten eines schwerwiegenden Verdachtes, Daten über Wirkungen und Nebenwirkungen beim Menschen, die unter den Bedingungen der täglichen Praxis gewonnen sind, schon zur Verfügung stehen. Diese müßten es ermöglichen, den Verdacht zu erhärten oder zu entkräften. Das heißt: Die Sammlung von Erfahrungen mit unseren Arzneimitteln darf in Zukunft nicht mehr nachhinken, sondern im Hinblick auf negative Erfahrungen in der Vergangenheit ist Vorsorge erforderlich. Sie kann nur darin bestehen, daß möglichst von vornherein umfassende Aufzeichnungen über die Beobachtungen bei der Anwendung der Arzneimittel angefertigt und gesammelt werden. Nur so kann der Vorwurf mangelnder Sorg-

falt vermieden werden, der heute schwerer wiegen würde als früher, nachdem im "Contergan-prozeß" durch Gerichtsurteil auf die besondere Sorgfaltspflicht von Behörden und Ärzten hingewiesen worden ist.

Daher ist es notwendig, Methoden zu entwickeln, mit denen Erfahrungen gesammelt und ausgewertet werden, die sich bei der allgemeinen Anwendung eines neuen Arzneimittels nach der Entlassung aus der "Erprobungsphase" in die "Bewährungsphase" ergeben (95, 96).

In dieser "Bewährungsphase" ist vor allem die Beantwortung folgender Fragen wichtig:

- 1) Bei welchen Indikationen sind die einzelnen Arzneimittel nützlich und wie bewähren sich neue im Vergleich zu den bereits gebräuchlichen ?
- 2) Sind die empfohlenen Dosen richtig gewählt, zu hoch oder zu niedrig ?
- 3) Ergeben sich bei der Anwendung neuer Arzneimittel neue, bisher unbekannte Indikationen ?
- 4) Welche Unverträglichkeiten oder Synergismen können auftreten ?
- 5) Welche Nebenwirkungen treten auf, wie hoch ist die Nebenwirkungsrate ?

- 6) Werden durch das neue Mittel bestimmte Krankheiten ausgelöst, verschlimmert oder nimmt die Anfälligkeit zu ?
- 7) Welche Faktoren begünstigen das Auftreten von Nebenwirkungen und welche Patienten sind besonders gefährdet ?
- 8) Sind Todesfälle direkt oder indirekt auf Arzneimittel zurückzuführen ?

1.2. Methoden der Arzneimittelüberwachung
 nach der Zulassung

1.2.1. Freiwillige Meldung von Nebenwirkungen

Diese Methode ist die am längsten gebräuchliche. Das System basiert darauf, daß die Ärzte Nebenwirkungen an eine zentrale Stelle melden, wo sie zusammengestellt werden (1, 2, 3, 4, 5). Der Vorzug dieser Methode liegt in der großen Zahl sachkundiger Beobachter und der großen Zahl von Arzneimittelanwendungen. Außerdem gehen Meldungen aus allen medizinischen Disziplinen ein.

Durch das freiwillige Meldesystem, das von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft organisiert ist, sollen nicht lückenlos alle Nebenwirkungen erfaßt werden, sondern es sollen die

unerwarteten, also unvorhersehbaren, ernsthaften Schädigungen zutage gefördert werden. Die Häufigkeit der abgegebenen Meldungen ist kein Maß für die relative Häufigkeit von Nebenwirkungen oder deren klinische Bedeutung.

1.2.2. Drug Monitoring in Krankenhäusern.

Im Gegensatz zum freiwilligen Melden von Nebenwirkungen werden beim "Drug Monitoring" in Krankenhäusern außer der gesamten Arzneitherapie alle beobachteten Nebenwirkungen registriert.

1.2.2.1. Hurwitz und Wade (6) führten eine Methode zum Erfassen von Nebenwirkungen ein, bei der vom Aufnahmetag eines Patienten an bis zu seiner Entlassung jeweils derselbe Untersucher an der täglichen Visite teilnahm, wobei er die täglichen Arzneiverordnungen sowie beim Auftreten einer Nebenwirkung zusätzliche Informationen über das verdächtige Arzneimittel schriftlich festhielt. Die so gesammelten Informationen wurden auf Lochkarten übertragen, um sie in maschinenlesbarer Form verfügbar zu haben.

1.2.2.2. Cluff, Seidel, Smith und Thornton versuchten unterschiedliche Methoden (7-22), um von stationär aufgenommenen Patienten Informationen über

Arzneimittelnebenwirkungen zu erhalten.

Bei einer dieser Methoden wurde jeder Patientenakte eines stationär aufgenommenen Patienten eine Nebenwirkungsakte angehängt, die nach der Entlassung des Patienten an eine Sammelstelle zu schicken war. Obwohl ein ähnliches Verfahren sich als brauchbar erwiesen und annehmbare Resultate erbracht hatte, kam man jedoch, als man Aufschluß über die Häufigkeit von im Krankenhaus erworbenen Staphylokokkeninfektionen erhalten wollte, nach zwei Jahren zu dem Ergebnis, daß mit dieser Methode keine umfassenden Informationen über Nebenwirkungen zu erhalten sind (23). Es hatte sich gezeigt, daß bei einer täglich durchgeführten intensiven Überwachung der Arzneitherapie die Nebenwirkungsrate viermal höher war.

Mit einem anderen System sollte die Nebenwirkungsrate eines einzelnen Arzneimittels bestimmt werden. Von 38 Patienten, die mit diesem Mittel behandelt worden waren, war nur bei zweien eine Nebenwirkung des untersuchten Arzneimittels festzustellen, gleichzeitig kam es aber bei 47 % des Patientenkollektivs zu Nebenwirkungen auf andere Arzneimittel. Es ergab sich, daß diese Methode

der Überwachung zwar für einzelne Arzneimittel oder bestimmte Therapieformen geeignet, für umfangreichere Arzneimittelüberwachungen aber nur begrenzt brauchbar ist.

Eine weitere Methode, bestimmte Therapieformen zu überwachen, wurde von Cluff und Mitarbeitern erprobt. Anhand von Patientenakten wurden alle Patienten ermittelt, denen während ihres Krankenhausaufenthaltes Warfarin verordnet worden war. Dieses Mittel war gewählt worden, weil unerwünschte Wirkungen bei der Antikoagulantientherapie, nämlich Blutungszwischenfälle, leicht auch aus Aufzeichnungen zu ermitteln sind, während weniger spezifische Nebenwirkungen sich aus Aufzeichnungen allein nur schwer erkennen lassen. Damit ist auch schon die entscheidende Begrenzung dieser Art Überwachung aufgezeigt.

Noch ein anderer Weg wurde von Cluff beschritten, indem alle Arzneimittelverordnungen stationärer Patienten von der Krankenhausapotheke erfasst und auf Datenträger gespeichert wurden. Damit war sowohl der Arzneimittelverbrauch als auch die gleichzeitig verabreichte Medikation eines jeden Patienten verfügbar, doch weitere notwendige klinische Angaben konnten entweder gar nicht oder nur mit

erheblichem Arbeitsaufwand beschafft werden.

- 1.2.2.3. In Deutschland werden seit 1971 Bemühungen unternommen, Arzneimittelnebenwirkungen in Krankenhäusern zu erfassen.

In Heidelberg wurden von einem Arzt alle Stationen aufgesucht, um im Gespräch mit den behandelnden Ärzten und Schwestern beobachtete Nebenwirkungen in Erfahrung zu bringen, die auf vorgedruckte und normierte Erhebungsbögen übertragen wurden (24).

Ein ähnlicher Weg wurde auch in Aachen beschritten, wo während eines Jahres in einer internen Klinik alle beobachteten Nebenwirkungen bei der morgendlichen Ärztekonzferenz gemeldet und auf Fragebögen erfasst wurden. Gleichzeitig wurden hinsichtlich zweier Arzneimittel, nämlich Furosemid und Clonidin, die Zahl der damit behandelten Patienten und die Menge der verbrauchten Substanz sowie die Häufigkeit der von diesen Arzneimitteln ausgelösten Nebenwirkungen registriert (25).

- 1.2.2.4. Eine erweiterte Form des "Drug Monitoring" in Krankenhäusern ist das "Intensive Drug Monitoring".

wie es vom Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP) entwickelt wurde. (26-36).

Das Institut für klinische Pharmakologie des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin hat sich für das "Intensive Drug Monitoring" nach dem Bostoner Verfahren entschieden, weil mit diesem System in standardisierter Form Arzneimittelanwendungen mit ihren Indikationen erfaßt und ausgewertet werden können, die außer über schädliche Arzneimitteleffekte folgende Informationen liefern :

- a) Wirksamkeitsbeurteilungen,
- b) Veränderungen der therapeutischen Wirksamkeit und schädliche Effekte bei Patienten, die sich durch individuelle Eigenschaften (Umgebungs-, genetische oder krankheitsbedingte Einflüsse) von der Gesamtpopulation unterscheiden (37),
- c) Einflüsse von Dosis, Applikationsart und von mehreren gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln auf therapeutische Wirksamkeit und schädliche Effekte (38, 39, 40),
- d) Erfassen von Ereignissen, die zum Zeitpunkt ihres Auftretens nicht mit der Arzneitherapie in Zusammenhang stehen müssen, sich bei spä-

teren Analysen aber als bisher unbekannte, schädliche Arzneimittelwirkungen herausstellen können (43, 44, 45, 46).

e) Langzeitwirkungen von Arzneimitteln.

Ist das "Intensive Drug Monitoring" eine ständige Einrichtung, dann widerspiegeln die gesammelten Daten jederzeit den aktuellen Stand der Arzneitherapie in Klinik und Praxis und zeigen sowohl die Therapiegewohnheiten als auch Änderungen in den Verschreibungsgewohnheiten an. Ein entscheidender Vorteil dieser Art der Arzneimittelüberwachung ist die Möglichkeit, beim Auftreten des Verdachtes einer schweren, bisher unbekannten Arzneimittelnebenwirkung bereits über gesammelte Informationen zu verfügen, die es ermöglichen, bei entsprechend umfangreichem Material retrospektiv Untersuchungen vorzunehmen. Mit steigender Zahl erfakter Patienten werden Analyse und Interpretation der Daten die Aussagefähigkeit einer Untersuchung erhöhen. Für Arzneimittel wie Digoxin oder bestimmte Tranquillizer, mit denen fast die Hälfte aller Patienten behandelt wird, dürfte man eher zu verwertbaren Aussagen kommen als für Mittel, die selten und nur bei bestimmten Erkrankungen angewendet werden.

Ferner stehen Angaben zur Verfügung, die für die Analyse der Daten wichtig sind, nämlich über die Zusammensetzung des Patientenkollektivs nach Geschlecht, Alter, Liegedauer, der Anzahl gleichzeitig verabreichter Arzneimittel sowie der Häufigkeit von Arzneimittelanwendungen bei bestimmten Indikationen.

Nachteile gegenüber dem alleinigen Erfassen von Nebenwirkungen bestehen darin, daß das "Intensive Drug Monitoring" erheblich teurer ist. Daher kann dieses Verfahren zur Zeit nur auf inneren Stationen angewendet werden, und man erfährt nichts über die Arzneimittel, die z.B. im gynäkologischen, neurologischen oder dermatologischen Bereich angewendet werden.

In der vorliegenden Arbeit ist untersucht worden, ob das Verfahren des "Intensive Drug Monitoring" in unserem Krankenhaus angewendet werden kann, welche Voraussetzungen erfüllt sein müssen, welche personellen Anforderungen zu stellen sind und welche Resultate erreicht werden können. Somit handelt es sich um die praktische Erprobung einer anderwärts angewendeten Methode unter den hiesigen Gegebenheiten.

2.

Eigene Untersuchungen

Methoden der Datenerfassung, Datenorganisation
und Datenverarbeitung

2.1. Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte ausschließlich bei stationären Patienten innerer Stationen des Klinikums Steglitz in der Zeit vom Februar 1972 bis zum Oktober 1975.

2.1.1. Monitoring nurses

Die Daten wurden durch Krankenschwestern erfaßt, die für diese Tätigkeit speziell ausgebildet wurden. Die beiden zuerst eingestellten Schwestern erhielten eine vierwöchige Schulung und Unterweisung in Boston von dort tätigen Schwestern und von der für die Datenerfassung zuständigen Dokumentationsassistentin. Diese Unterrichtung und Einweisung war notwendig, damit die Erfassung einheitlich mit den anderen, dem "Boston collaborative drug surveillance program" angeschlossenen Zentren erfolgt und die erhobenen Daten in die gemeinsame Datenbank eingebracht werden können.

Die in Boston ausgebildeten Schwestern haben nach ihrer Rückkehr weitere vier Schwestern hier in Berlin unterrichtet, sodaß insgesamt sechs Schwestern tätig sind. Sie werden als "drug monitors" oder "monitoring nurses" bezeichnet.

2.1.2. Aufgaben der "monitoring nurses"

Die Schwestern haben die Aufgabe, bei jedem einzelnen Patienten die Arzneimittelanamnese, die Therapie, Wirkungen und Nebenwirkungen sowie die Diagnosen zu erfassen. Dazu stehen besondere Erhebungsbögen zur Verfügung, in welche die Daten eingetragen werden. Jede Schwester betreut zwei Stationen mit je 15 Betten. Sie kann monatlich die Daten von etwa 30 Patienten aufnehmen.

Die Schwester befragt die Patienten unmittelbar nach der Aufnahme auf die Station nach den bis dahin zu Hause eingenommenen Arzneimitteln, nimmt täglich auf einer der beiden von ihr betreuten Stationen an der Visite teil und erfährt hierbei aus den Verordnungsblättern die angesetzten Arzneimittel. Sie befragt den verordnenden Arzt nach den Indikationen und bei Änderung der Therapie nach den Gründen. Dabei werden die vom Arzt oder von ihr selbst festgestellten Nebenwirkungen re-

gistriert. Die Schwester hat außerdem die Aufgabe, die Patienten separat nach der Verträglichkeit der Medikamente zu befragen und so gut wie möglich zu ermitteln, ob die verordneten Medikamente auch tatsächlich eingenommen werden. Bei der Entlassung aus der stationären Behandlung werden die Diagnosen aufgenommen.

2.2. Erfassungsbögen Abb. 1-6

2.2.1. Aufnahmebögen (Vital statistics) - Abb. 1

Auf diesen Bögen werden als erstes Daten erfaßt, die zur Patientenidentifikation notwendig sind, auch Patientenstammdaten genannt. Dazu gehören der Vorname, das Initial des Nachnamens, die Aufnahmeummer, Aufnahmedatum, Station, ethnologische Zugehörigkeit, Heimatland von Vater und Mutter des Patienten, religiöse Zugehörigkeit bei Geburt sowie Geschlecht, Geburtsdatum und -Ort. Ein neunstelliges Feld für die Sozialversicherungsnummer ist vorgesehen, wird bei uns aber nicht ausgefüllt. Da sich an dem Programm etwa 34 Krankenhäuser aus acht Nationen beteiligen, wird jedem Krankenhaus eine Code-Nummer zugeteilt, die am Anfang des Bogens eingedruckt ist (Klinikum Steglitz = Code Nr.34).

Es werden ferner Größe (Inches), Gewicht (engl.

pfund), Alter, Familienstand, bei Frauen auch die Anzahl etwaiger Schwangerschaften, Lebendgeburten und die Generationsphase notiert. Aufnahme-diagnose bedeutet entweder die Einweisungsdiagnose oder die Diagnose des Aufnahmearztes. Hier wird auch vermerkt, ob die Krankenhauseinweisung wegen einer Arzneimittelnebenwirkung erfolgt ist. Aus den anamnestischen Angaben des Patienten werden Allergien wie Heuschnupfen, Hautausschlag, Asthma, Serumkrankheit übernommen und eingetragen sowie frühere Arzneimittelnebenwirkungen mit Angabe des Jahres, des Arzneimittels und der Art der Nebenwirkung. Darunter ist eine Rubrik für frühere Bestrahlungen und für Aufzeichnungen über Tabakkonsum mit Dauer, Art und Menge sowie Alkoholgenuß ebenfalls mit Dauer, Art und Häufigkeit vorgesehen. Schließlich wird nach Kaffee- und Teegenuß gefragt und nach dem Verbrauch von künstlichem Süßstoff. Die letzte Angabe auf diesem Bogen betrifft den Genuß von Diätgetränken, einer amerikanischen Gewohnheit, die bei uns noch ohne Bedeutung ist.

2.2.2. Medikamentenanamnese (Medication History) - Abb. 2

Patientennummer, Aufnahmedatum und der Name des Patienten dienen wiederum der Identifikation. Erfasst werden die Medikamente, die der Patient

in den letzten vier Wochen vor der krankenhaus-
aufnahme eingenommen hat, ärztlich verordnete
wie auch selbstgewählte, frei erhältliche. Auf
dem Bogen sind 27 verschiedene Arzneimittelgrup-
pen, z.B. Schmerzmittel, Grippemittel, Schlaf-
mittel, Herzmittel, Abführmittel aufgeführt. In
jede Kategorie können zwei Arzneimittel eingetra-
gen werden. Bei der Einnahme von mehr als zwei
Arzneimitteln einer Kategorie können in der Grup-
pe 26, die für Arzneimittel, die in keine Kate-
gorie einzuordnen sind (Other), vorgesehen ist,
weitere Arzneimittel eingetragen werden. Die
Mittel werden mit ihren Warenzeichen aufgeführt
und mit der fünfstelligen Zahl aus dem Code-Ver-
zeichnis. Dahinter steht codifiziert die Häufig-
keit und die Dauer der Arzneimittelanwendung.
Die Angabe über die Häufigkeit wird mit einer
1, 2 oder 3 codifiziert, wobei 1 = gelegentlich,
2 = regelmäßig, 3 = keine Angabe bedeuten. Regel-
mäßig heißt ständige Einnahme eines Arzneimittels
nach einem bestimmten Verordnungsmuster, z.B.
täglich, wöchentlich oder monatlich. Die Dauer
der Medikamenteneinnahme wird ebenfalls mit ei-
ner einstelligen Zahl codiert, wobei zwischen
7 verschiedenen Zeitintervallen gewählt werden

kann.

Zur Identifikation der einzelnen Arzneimittelgruppen ist jede der 27 Kategorien mit einer zweistelligen Codezahl von 01 bis 27 versehen.

2.2.3. Medikamente während des stationären Aufenthaltes
(Drug Starting-Drug Stopping) - Abb. 3

Der dritte Bogen dient der Erfassung der Arzneimittel, die während des stationären Aufenthaltes verordnet werden. Nach dem Datum - ganz links auf dem Bogen - folgt der Arzneimittelname (Warenzeichen) mit der dazugehörigen fünfstelligen Codezahl. In das nächste Feld (Nr.6) wird eine Schlüsselzahl für die Arzneiform eingetragen. Die 6 Schlüsselzahlen sind unmittelbar darüber angegeben, wobei 1 = fest, 2 = flüssig, 3 = Salbe, 4 = Creme, 5 = Puder und 6 = Aerosol bedeuten.

Das nächste und übernächste Feld sind für die Dosisangaben vorgesehen ; hierfür sind 7 Stellen vor und 3 Stellen nach dem Komma zugelassen, die Dosierungseinheit (Dimension) wird mit einer zweistelligen Schlüsselzahl angegeben, die auf der Rückseite des Bogens dem Unit Code zu entnehmen ist. In der nächsten Spalte ist mit einer

zweistelligen Schlüsselzahl die Häufigkeit der Anwendung und in dem mit "route" bezeichneten Feld die Applikationsart angegeben. Die neun Schlüsselzahlen sind unmittelbar über dem Feld zu finden.

In der nächsten Spalte werden die Anweisungen für die zeitliche Anordnung der Arzneimittelanwendungen (instructions) einstellig codiert. Die Schlüsselzahlen befinden sich ebenfalls auf dem oberen Teil des Erhebungsbogens. Dabei bedeuten:

- 1 = Standing = Daueranwendung,
- 2 = Statim = einmalige Verordnung von Fall zu Fall,
- 3 = Pro re nata = Anwendung bei Bedarf,
- 4 = Other = andere Anweisung,
- 5 = Variable = Anwendung veränderlich,
- 6 = Unknown = keine Angabe.

Unter die Daueranwendung fallen dabei alle Arzneimittel, die während eines bestimmten Zeitraumes in gleichbleibender Dosierung, Applikationsart, Häufigkeit und für eine bestimmte Indikation verabreicht werden.

Beispiel: Ampicillin wird vom 01.06.76 bis zum 15.06.76 als Tablette in einer Dosierung

von 1.0 g viermal während 24 Stunden wegen eines Harnwegsinfektes mit gutem Erfolg und ohne Nebenwirkungen verordnet. Der codierte Text würde folgendermaßen lauten: 060176 Ampicillin 037021 1.0 10 4 1 1 213 061576 030 1 1 0 , wobei 06 den Monat, 01 den Tag, 76 das Jahr, 03702 die Code-Zahl für Ampicillin, 1 Ampicillin in fester Form, 1.0 die Grammangabe, 10 die Codezahl für Gramm, 4 die Häufigkeit, 1 die Applikationsart, 1 die Daueranwendung, 213 die Indikation, 061576 das Ende der Behandlung, 030 den Grund des Absetzens, 1 die Wirksamkeitsbeurteilung durch den Arzt, 1 die Wirksamkeitsbeurteilung durch den Patienten und 0 ohne Nebenwirkungen bedeuten.

Wenn nach einer hohen Initialdosis die Daueranwendung mit konstanter niedrigerer Dosis folgt, wird nur eine Arzneimittelverordnung codiert.

Beispiel: Doxycyclin wird wegen einer chronischen Bronchitis am 01.06.76 in einer Dosierung von 2 X 0.1 g, vom 02.06. bis 20.06.76 in einer Dosierung von täglich 0.1 g als Tablette verabreicht. Die Codierung würde in einer Zeile erfolgen und wie folgt aussehen:

060176 Doxycyclin 037921 0.1 10 1 11
212 062076 140 1 1 0.

Verordnungen von Fall zu Fall und Arzneimitteldosen bei Bedarf mit der gleichen Dosis, Häufigkeit, Applikationsart und Indikation werden während des ganzen stationären Aufenthaltes in einer Zeile zusammengefaßt. Die Gesamtdosis wird bei Absetzen der Therapie addiert. Ebenso wird das Urteil über die Wirksamkeit nach Beendigung der Arzneimittelanwendung vom Arzt und vom Patienten eingeholt.

Beispiel: Wegen Einlagerung von Oedemen erhält ein Patient am 01.06.76 1X 40 mg Furosemid, am 02.06. 2X 40 mg, am 04.06. wieder 40 mg und schließlich am 07.06. noch einmal 40 mg. Der Patient schwemmt gut aus, ab 08.06. wird Mefrusid als Daueranwendung angesetzt. Der codierte Text lautet: 060176 Lasix^R 067181 40 13 11 1 2 271 060776 040 1 1 0 200 05. Dabei bedeuten die erste Zahl das Datum des Ansetzens (Monat/Tag/Jahr), 06718 die Code-Zahl für Furosemid^R, 1 die codierte Tablettenform, 40 die Dosierung, 13 den Dosierungscode für Milligramm, 11 die Codezahl für die variable Häufigkeit, 1 die Applikationsart, 2 die Verordnungsanweisung "bei Bedarf", 271 die Indikation, 060776 das Ende der Behandlung mit Furosemid, 040 das Umsetzen auf ein anderes Diuretikum, die beiden folgenden Einsen die Wirksamkeitsbeurteilung durch Arzt

und Patienten, 0 bedeutet, daß keine Nebenwirkung auftrat, 200 bezeichnet die Gesamtdosis Furosemid, die in 5 Einzeldosen (05) verabreicht wurde. Die Daueranwendung von Mefrusid folgt ab 080676 in einer neuen Zeile.

Besondere Anweisungen gelten für die Therapie mit Digitalisglykosiden, Antikoagulantien, Nennierenrindensteroiden und Insulin, die zu Beginn der Therapie häufig in ständig wechselnden Dosierungen verabreicht werden. Beispielsweise ändert sich die Dosis bei der Digitalisierung eines Patienten solange, bis ein ausreichender Effekt erreicht ist. Erst nach der "Aufsättigung" folgt die Daueranwendung einer konstanten Dosis. Bei der Behandlung mit Insulin dagegen wechseln zu Beginn der Therapie die Dosen ständig, bis die für den Patienten richtige Dosis ermittelt ist. Bei diesen Pharmaka muß jede Einzeldosis gesondert erfaßt werden, bis eine Daueranwendung mit konstanter Dosis erreicht ist.

Beispiel: Ein Patient erhält am ersten Tag des Klinikaufenthaltes 4X 0,25 mg Digoxin, am zweiten Tag 3X 0,25 mg, am dritten Tag 2X 0,25 mg, ab viertem Tag 3X 0,125 mg als Dauertherapie. Jede dieser vier Verordnungen muß einzeln dokumentiert werden. Das ergibt auf dem Erfas-

sungsbogen vier Zeilen.

Digitalisglykoside, Antikoagulantien, NNR-Steroide und Insulin gehören zu den Pharmaka, bei denen häufig Überdosierungen vorkommen. Mit dem Erfassen variierender Dosen will man Daten zur Verfügung haben, die beim Auftreten von Nebenwirkungen über den genauen Zeitpunkt und die Dosierung Auskunft geben können.

Für die Codierung der Indikation muß von 80 Möglichkeiten eine ausgewählt werden. Im unteren Teil des Bogens sind diese 80 Möglichkeiten aufgeführt. Der dreistellige Code ist in folgende Gruppen aufgeteilt:

1. Symptome,
2. Krankheitsgruppen,
3. Prophylaktische Anwendung,
4. Anwendung zur Diagnostik,
5. Arzneimittel in der klinischen Erprobung,
6. Präoperative Anwendungen,
7. Andere Anwendungen.

Unter die letzte Kategorie fallen diejenigen Verordnungen, die der Patient von der Aufnahmestation mitbringt, denn der verordnende Arzt, der die Indikation angeben muß, ist häufig nur mit

größerem Zeitaufwand ausfindig zu machen. Diese Verordnungen erhalten die Schlüsselzahl 711.

Von der gleichen Bedeutung wie die Indikation für die Verordnung ist der Grund des Absetzens. Daher folgt auf das Datum, an dem abgesetzt wurde, eine dreistellige verschlüsselte Angabe über eine von neunzehn Begründungen, z.B. "Nebenwirkung zwingt zum Absetzen", "Mittel nicht wirksam", "Wirksam, nicht mehr notwendig", "Anderes Mittel wird bevorzugt", "Änderung der Dosis, Applikationsart oder Häufigkeit". Der Schlüssel für diese Begründungen ist ebenfalls auf dem unteren Teil des Bogens neben der Auflistung der Indikationen angegeben.

Über die Wirksamkeit werden pauschale Beurteilungen

1. des behandelnden Arztes und
2. des Patienten

aufgezeichnet. Der Arzt wird befragt, ob der von ihm beabsichtigte Zweck erreicht worden ist, und er kann als Antwort wählen zwischen "Wirksam", "Unwirksam" und "Nicht zu beurteilen".

Der Patient kann über die Wirksamkeit auf Grund der Veränderung seines Befindens und der von ihm

wahrnehmbaren Symptome urteilen. In manchen Fällen ist dieser Parameter empfindlicher als die Beurteilung durch den Arzt, z.B. bei Analgetika, Sedativa, Hypnotika, Anxiolytika, Antidepressiva und auch bei vielen anderen Mitteln, bei denen zwar objektive Kriterien benutzt werden können, das Befinden des Patienten aber ebenfalls für die Beurteilung von entscheidender Bedeutung ist. Allerdings ist zu bedenken, daß der Patient bei seiner Beurteilung mit "Wirksam", "Unwirksam" oder "Nicht zu beurteilen" stets auch die Verträglichkeit mit berücksichtigen wird und ihm eine hiervon losgelöste Bewertung kaum möglich ist, zumal wenn schwere Unverträglichkeiten vorliegen, z.B. bei der Anwendung von Cytostatika.

Die beiden folgenden Felder sind für die Gesamtdosis des Arzneimittels sowie die Anzahl der Einzelverabreichungen vorgesehen. Sie werden nur ausgefüllt, wenn die Anweisung für die Arzneimittelanwendung eine andere als "Daueranwendung" ist. Falls eine Nebenwirkung auftritt, wird sie als dreistellige Zahl codiert eingetragen. Der Code ist auf der Rückseite

des Erhebungsbogens abgedruckt. Er umfaßt 140 verschiedene Nebenwirkungen und ist nach Organsystemen (z.B. Magen-Darm-Trakt, Haut, Herz und Kreislauf, Nervensystem) geordnet (Abb.8).

2.2.4. Erfafßt werden:

- 1) Alle Arzneimittel, die der Patient bereits auf der Aufnahmestation erhalten hat.
- 2) Alle Arzneimittel, einschließlich Blut und Blutbestandteilen, die vom behandelnden Arzt verordnet werden und im Verordnungsbogen oder in der Kurve eingetragen sind. Dazu gehören auch die Infusionen, mit Ausnahme geringer Mengen unter 50 ml, die dazu dienen, ein Arzneimittel in ausreichender Verdünnung zu applizieren.
- 3) Alle Arzneimittel, die zu einer Nebenwirkung führen, auch wenn sie nicht im Verordnungsbogen oder auf der Kurve aufgeführt sind. Dazu gehören Medikamente, die ein Patient ohne Anordnung nebenbei einnimmt oder von der Schwester erhalten hat.
- 4) Arzneimittel, die zum Zwecke der klinischen Erprobung angewendet werden, erhalten die Bezeichnung "research drug". Sie werden eben-

falls erfaßt.

Nicht erfaßt werden Mittel, die bei Hauttesten angewendet werden, Lokalanästhetika, soweit sie nicht systemisch, sondern bei kleinen chirurgischen Eingriffen angewendet werden, sowie alle diagnostischen Mittel, soweit sie nicht auf der Station verabreicht werden. Kommt es beispielsweise in der Röntgenabteilung bei der Durchführung eines intravenösen Pyelogramms bei der Infusion des Kontrastmittels zu einer anaphylaktischen Reaktion, so wird das Kontrastmittel nicht erfaßt. Die Nebenwirkung würde trotzdem festgehalten werden, denn eine der Entlassungsdiagnosen hieße "Adverse effect diagnostic agent".

2.2.5. Arzneimittelcode

Die Code-Nummern bestehen aus 5 Zahlen. Die ersten 3 Zahlen kennzeichnen die Arzneimittelgruppe, die beiden letzten das einzelne Mittel. Z.B. hat Furosemid die Code-Nummer 067 18, das heißt, unter den Diuretika (67) hat Furosemid die Nr. 18. Wird die Anzahl der einzelnen Mittel in einer Gruppe größer als 99, so muß eine neue Gruppe eröffnet werden. Internationale Freinamen und Warenzeichen werden unter der gleichen Code-

Nummer geführt. Die Erzeugnisse der verschiedenen Firmen können jedoch mit Hilfe der ersten 6 Buchstaben des Warenzeichens erkannt werden, die in die Datenbank übernommen werden. Die Codenummern werden zentral in Boston zugeordnet und sind in einem "Drug Dictionary" verzeichnet, das in Abständen von 6 bis 12 Monaten ergänzt und neu aufgelegt wird.

Da an dem Überwachungsprogramm acht verschiedene Nationen beteiligt sind und daher sehr viele verschiedene Arzneimittel mit ihren Firmennamen in das Wörterbuch aufgenommen werden müßten, wird der Umfang der Arzneimitteldatei begrenzt. In die Datei werden vorrangig alle Arzneimittel aufgenommen, die stationär verabreicht werden und in der Medikamentenanamnese zahlenmäßig eine Rolle spielen. In Deutschland befinden sich besonders viele Arzneimittelspezialitäten auf dem Markt, die es weder in den USA noch in einem der anderen beteiligten Länder (Kanada, Neuseeland, England, Israel, Finnland, Italien) gibt. Für die gemeinsame Datenbank sind diese Arzneimittel von nachgeordneter Bedeutung, da die Zahl der Patienten, die mit diesen Mitteln behandelt werden, insgesamt verhältnismäßig klein ist. Fol-

- - -

lich würde es längere Zeit dauern, bis eine brauchbare Zahl von Daten vorläge. Bei der Auswertung in Boston erscheint daher nur die übergeordnete Arzneimittelgruppe, in der das Pharmakon zum Ausdruck kommt (Beispiel: Obstinoletten Drag.^R = Gruppe der Abführmittel mit der Kennzahl 08), während die Einzelsubstanz, mit dem Code 99999 = "unbekanntes Arzneimittel" versehen, unberücksichtigt bleibt. Aus diesem Grunde wird in Berlin die Arzneimitteldatei um diese nicht im Bostoner "Drug File" befindlichen Arzneimittel ergänzt. Da jede Code-Nummer nur mit einem Arzneimittel besetzt sein darf, muß vermieden werden, daß sich die Berliner Ergänzung mit dem "Drug Dictionary" in Boston überschneidet. Die erweiterte Arzneimitteldatei bedarf einer ständigen sorgfältigen Überwachung. Bei jeder Rechenoperation muß der "Drug file" um die neu hinzugekommenen Arzneimittel erweitert sein.

2.2.6. Nebenwirkungsbogen (Adverse reaction sheet) Abb. 4

Das Auftreten einer Nebenwirkung löst genaue Erhebungen aus, die in den "Adverse reaction sheet" eingetragen werden. Die dazu notwendigen Detailangaben über die Nebenwirkung erhält die Schwester

wiederum durch Befragen des behandelnden Arztes. Die Nebenwirkung wird so genau wie möglich beschrieben, wobei sowohl objektive Symptome, wie Hautaffektionen, typische EKG-Veränderungen, Erbrechen, Diarrhoe und veränderte Leberenzyme, wie auch subjektive Beschwerden wie Appetitlosigkeit, Sodbrennen und Schwindel festgehalten werden. Weiter werden der Beginn der beobachteten Reaktion, ihre Schwere und Dauer, die Möglichkeit der Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes, Folgen der Nebenwirkung sowie etwaige Tests zur Sicherung der Ursache-Wirkungsbeziehung (Reexposition), ebenso diagnostische oder therapeutische Konsequenzen erfaßt. Der behandelnde Arzt gibt auch ein Urteil ab, welches Arzneimittel er als kausal für die beobachtete Nebenwirkung ansieht. Dabei kann er entscheiden zwischen "sicher", "wahrscheinlich", "zweifelhaft" und "ungewiß". Das verdächtige Arzneimittel wird noch einmal mit Namen, Code-Nummer, Dosis, Applikationsart, Verordnungsanweisung und Beginn der Behandlung erfaßt. Außer der Detailschilderung über die Nebenwirkung können in Feld 14 bis zu 3 Nebenwirkungenerscheinungen codiert

aufgeführt werden. In Feld 16 wird noch einmal der Verordnungsbogen mit der dazugehörigen Zeile kenntlich gemacht, von der die Nebenwirkungsmeldung stammt. Von einer sechsstelligen Zahl auf dem Verordnungsbogen (rechts oben) werden die letzten vier Zahlen sowie die dazugehörige Nummer der Arzneimittelanwendung eingetragen.

Zu einem späteren Zeitpunkt, nachdem alle Informationen über den Patienten zusammengetragen sind und der Patient aus der Überwachung entlassen ist, gibt ein klinischer Pharmakologe ein vom behandelnden Arzt unabhängiges Urteil über die mögliche Ursache-Wirkungsbeziehung ab.

2.2.7. Definition der Nebenwirkung

Es gibt keine starre Definition des Begriffes "Nebenwirkung". Üblicherweise werden klinisch erhebliche Arzneimittelleffekte, die bei bestimmungsmäßigem Gebrauch auftreten und zu einer nicht beabsichtigten ungünstigen Veränderung im Zustand des Patienten führen, als Nebenwirkung bezeichnet (102-104).

Obwohl alle unerwünschten Arzneimittelleffekte, auch wenn sie keinerlei therapeutische Konse-

- quenzen haben, erfaßt werden, interessieren vor allem diejenigen Nebenwirkungen, die
- a) eine Behandlung erfordern,
 - b) zu einer Dosisreduktion oder zum Absetzen des Mittels nötigen,
 - c) nahelegen, daß ein Arzneimittel bei dem Patienten in Zukunft überhaupt nicht mehr angewendet wird, weil es ein zu hohes Risiko für seine Gesundheit bedeuten würde.

Diese Arten von Nebenwirkungen sind von den Erfassungsschwestern auch am leichtesten zu erkennen, da es einen Indikator, nämlich Absetzen, Reduzieren, spezifische Antidote oder den grundsätzlichen Ausschluß von einer Therapie gibt.

Beispiele für a) :

Antacida bei Acetylsalicylsäure - Therapie,
durch Diuretika ausgelöste Hypokaliämie und
Kaliumgabe,
Pilzbefall durch länger andauernde Antibio-
tikabehandlung und Antimykotikagabe.

Beispiele für b) :

Auftreten von Extrasystolen unter Glykosid-
therapie,
Störung des Kohlehydratmetabolismus unter

Steroiden,
zu starker Blutdruckabfall bei antihypertensiver Therapie,
Hypoglykämie bei antidiabetischer Therapie.

Beispiel für c):

Jodallergie und daher Ausschluß aller jodhaltigen Medikamente (Kalium jodatum) und Diagnostika (jodhaltige Kontrastmittel).

2.2.8. Charakterisierung der Nebenwirkungen

1. Schweregrad der Nebenwirkung

Eine Nebenwirkung wird als "schwer" (severe) bezeichnet, wenn eine irreversible Schädigung auftritt, der Krankenhausaufenthalt verlängert wird oder der Patient an der Nebenwirkung stirbt.

Eine Nebenwirkung wird als "mittelschwer" (moderate) bezeichnet, wenn sie eine Therapie erforderlich macht und der Krankenhausaufenthalt nicht verlängert wird.

Zu den "leichten" (minor) Nebenwirkungen zählen diejenigen, die keine Therapie erfordern und den Krankenhausaufenthalt ebenfalls nicht verlängern.

Ist eine Einordnung hinsichtlich des Schweregrades der Nebenwirkung nicht möglich, wird

sie unter "Angabe nicht möglich" klassifiziert.

2. Ursache von Nebenwirkungen

Soweit möglich, wird versucht, die Ursache einer Nebenwirkung zu ergründen. Es fallen unter

a) Drug interaction (Arzneimittelinteraktion)

diejenigen Phänomene, die daraus resultieren, daß die Wirkung eines Arzneimittels durch ein gleichzeitig oder schon früher verabreichtes anderes Mittel verändert wird. Der resultierende Effekt kann dabei eine Verstärkung oder Abschwächung der Wirksamkeit des Arzneimittels sein, er kann erwünscht oder unerwünscht sein (105).

Beispiele für Drug Interaction:

Digitalis und Diuretika - ansteigende Digitalisempfindlichkeit,
Digitalis und chron. Laxantiengebrauch - ansteigende Digitalisempfindlichkeit,
Antikoagulantien und Indomethazin oder Phenylbutazon oder Clofibrat - gesteigerte Blutungsneigung,
Barbiturate und Antikoagulantien - verminderter Effekt der Antikoagulantien.

Arzneimittelinteraktionen können dabei zustande kommen, wenn ein Arzneimittel die Aufnahme (Aluminium - und Magnesiumsalze

in Antacida bilden mit Tetracyclinen Chelate), die Verteilung (Antikoagulantien und Phenylbutazon oder Chloralhydrat verdrängen sich gegenseitig aus der Plasmaproteinbindung), den Stoffwechsel oder die Elimination des anderen verändert (Penicillin und Probenecid).

b) Andere Ursachen (Other)

Hierunter fallen:

- aa) Vorsätzlicher Mißbrauch (Hypnotika-Einnahme in suizider Absicht),
- bb) bekannte Nebenwirkungen von Arzneimitteln in therapeutischer Dosierung (Diarrhoe durch Colchicingabe beim akuten Gichtanfall),
- cc) unerwünschte, aber erwartete Nebenwirkungen (systemisch verabreichtes Epinephrin zur Bronchodilatation mit Sinustachycardie),
- dd) erwünschte, aber zu starke Reaktion:
Insulin und Hypoglykämie, Marcumar und zu starke Hypoprothrombinämie, zu starke Sedierung bei geringen Dosen von Tranqui-

lizern,

- ee) unerwünschte und unerwartete Reaktionen: Digitalistherapie und Überleitungsstörungen, Dehydratation bei diuretischer Therapie, Labyrinthschäden bei Aminoglykosidtherapie,
- ff) alle "nichtpharmakologischen" Reaktionen, die dosisunabhängig und nicht vorhersehbar sind, wie Allergien und Idiosynkrasien.

c) Accidental exposure (Verordnungsfehler)

Hierher gehören irrtümliche Arzneimittelanwendungen durch den Arzt, die Schwester oder den Patienten selbst sowie Dosierungsfehler.

d) Unknown (Angabe nicht möglich)

Alle Ursachen, die nicht erkennbar sind, fallen in diese Kategorie.

2.2.9. Beurteilung des Kausalzusammenhangs zwischen beobachteter Nebenwirkung und Arzneitherapie

Bei der Beurteilung der Kausalität zwischen einer beobachteten Nebenwirkung und einem Arzneimittel stellen sich zwei Fragen:

1. Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit, daß ein

Arzneimittel für eine Nebenwirkung verantwortlich ist gegenüber der Frage, ob ein Arzneimittel als Ursache ausscheidet ?

2. Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit, daß ein Arzneimittel für eine beobachtete Nebenwirkung vor allen anderen gleichzeitig verordneten Mitteln als Ursache in Frage kommt ?

Die Beurteilungsskala läßt hierbei "sicher", "wahrscheinlich", "zweifelhaft" und "keine Angabe" zu. Dabei soll die Bezeichnung "definite" aussagen, was mit Sicherheit dokumentiert werden kann. Die Bezeichnung "wahrscheinlich" oder "zweifelhaft" ist Ausdruck abnehmender Wahrscheinlichkeit. Kriterien für die Beurteilung sind dabei vor allem Zeitabläufe, Auftreten und Verschwinden von Reaktionen, Erfahrungen über pharmakologische Eigenschaften und spezifische Nebenwirkungen, Darreichungsformen und Dosierungsgrößen aller verabreichten Arzneimittel, Laborwerte, Wechsel im Zustand oder Befinden des Patienten unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Krankheit, frühere Ereignisse sowie sorgfältiges Nachbeobachten. Bisweilen kann eine Nebenwirkung schon als

"sicher" auf ein bestimmtes Arzneimittel zurückgeführt werden, wenn der zeitliche Zusammenhang gegeben ist, die Symptome der Nebenwirkung nach Absetzen abklingen und die Symptome bei Reexposition wieder auftreten. Ebenso wird eine Nebenwirkung als "sicher" klassifiziert, wenn sie durch die Eigenschaften des Arzneimittels erklärt wird.

Beispiele, bei denen Ursache und Wirkung als "sicher" bezeichnet werden:

Schüttelfrost und Fieber während oder kurz nach Bluttransfusionen,

Hyperkaliämie während Spironolacton-Gabe, orthostatische Dysregulation während anti-hypertensiver Therapie,

Hypoglykämien bei antidiabetischer Therapie.

Wenn für eine beobachtete Nebenwirkung mehrere Medikamente in Frage kommen, der zeitliche Zusammenhang zwar nicht eindeutig ist, die Symptome aber keine andere Erklärung finden, wird die Zuordnung "wahrscheinlich" gewählt.

Beispiel:

Unter hohen Dosen von NNR-Steroiden tritt eine Psychose auf, die keine andere Erklärung findet und nach Absetzen wieder verschwindet; sie wird unter "wahrscheinlich" den Steroiden angelastet.

Bei gleichzeitiger Gabe zweier Antibiotika tritt ein Exanthem auf. Der Hautausschlag ist "wahrscheinlich" einem der beiden Antibiotika anzulasten.

Ein Patient entwickelt ein Lyell-Syndrom bei gleichzeitiger Gabe eines Sedativums, das aus drei Einzelsubstanzen besteht (Metaqualon, Barbitursäurederivat, Glutethimid). "Wahrscheinlich" ist, daß eine der Einzelsubstanzen des Sedativums das Lyellsyndrom ausgelöst hat.

Besonders schwierig ist es, Symptome wie Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Appetitlosigkeit, Libidostörungen mit der Arzneitherapie in einen ursächlichen Zusammenhang zu bringen, insbesondere bei gleichzeitiger Gabe mehrerer Pharmaka, denn diese Symptome können sowohl Ausdruck der zugrundeliegenden Erkrankung als auch arzneimittelinduziert sein. In diesen Fällen wird die Zuordnung zu "zweifelhaft" oder "ungewiß" gewählt.

Der die Überwachung leitende Arzt hat auch die Aufgabe, eine Nebenwirkung als lebensbedrohlich oder als für den tödlichen Ausgang verantwortlich einzuordnen. Eine entsprechende Eintragung ist in Feld 17 des Nebenwirkungsbogens vorgesehen.

Dort sind 18 Möglichkeiten lebensbedrohlicher Arzneimittelkomplikationen aufgeführt (Abb.7).

2.2.10. Entlassungsbogen (Discharge sheet) - Abb. 5

Der Entlassungsbogen ist in zwei Teile gegliedert. Im ersten Teil, in welchem wiederum die Kenndaten zur Patientenidentifizierung erfaßt werden, wird das Datum der Entlassung aus der Überwachung sowie das Entlassungsdatum aus dem Krankenhaus notiert. Daraus ergeben sich die Dauer des überwachten Zeitraums und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes.

Die Überwachung der einzelnen Patienten wird aus einem der nachfolgend aufgeführten Gründe beendet:

1. Patient verstirbt während der Überwachung,
2. Entlassung aus stationärer Behandlung,
3. Verlegung innerhalb des Krankenhauses,
4. Verlegung in ein anderes Krankenhaus,
5. Entlassung in ein Altersheim,
6. administrative Anlässe, z.B. Urlaub oder Krankheit der die Erhebung durchführenden Person,
7. Patient wird operiert oder erhält aus ande-

ren Gründen eine Narkose.

Auf dem ersten Teil des Bogens werden noch einige Labordaten und Befunde erfaßt, so Blutbild mit Differentialblutbild, Urinstatus, Blutgruppe mit Rh-Faktor sowie der Blutdruck. Es werden hierbei grundsätzlich die zu Beginn des stationären Aufenthaltes erhobenen Werte notiert, und zwar im Gegensatz zu anderen Labordaten, die auf einem gesonderten Bogen festgehalten werden, ohne zeitliches Limit.

Unabhängig von der Arzneitherapie werden 21 schwere Ereignisse, wie gastrointestinale Blutungen, Lungenembolie, Hepatitis oder Leukopenie registriert.

Der zweite Teil des Entlassungsbogens ist für die Entlassungsdiagnosen vorgesehen. Die Schwester erfaßt sie auf Grund der vorläufigen Mitteilung an den weiterbehandelnden Arzt, des Arztbriefes oder auf Grund mündlicher Angaben des behandelnden Arztes. Diese Angabe erfolgt mit Hilfe einer sechsstelligen Codezahl und im Klartext.

Die Codezahl wird einem speziell für dieses

Überwachungsprogramm entstandenen "Diagnosis Dictionary" entnommen, das sich in der Codifizierung der Krankheiten an den international üblichen ICD-Schlüssel anlehnt (International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death. 1967). Hierbei sind die ersten drei Positionsnummern identisch mit dem ICD, die letzten drei bezeichnen Krankheitszustände, die entweder durch ihre Häufigkeit oder durch ihre Bedeutung die Herausstellung als eine eigene Gruppe rechtfertigen. Bis zu vier Entlassungsdiagnosen können codifiziert werden, wobei die Diagnosen in der Reihenfolge der Schwere aufgeführt werden. Darüberhinaus können weitere Diagnosen notiert werden. Diese werden zwar nicht mehr codiert und damit auch nicht maschinell erfaßt, stehen aber beim Auftreten bisher unbekannter Arzneimittelnebenwirkungen, bei denen wieder auf die Daten in den Originalbelegen zurückgegriffen wird, zusätzlich zur Verfügung.

2.2.11. Labordaten (Admission Laboratory Data) - Abb. 6

Zu den bereits vorhandenen Labordaten auf dem Entlassungsbogen werden seit etwa zwei Jahren auf diesem besonderen Erfassungsbogen weitere

Resultate von Laboruntersuchungen registriert, die häufig bei der Krankenhausaufnahme durchgeführt werden und Anhaltspunkte für die Funktion einiger Organe und für Stoffwechselfunktionen geben. Damit die Kriterien einheitlich sind, werden nur Werte erfaßt, die innerhalb der ersten 48 Stunden des Krankenhausaufenthaltes erhoben werden, das heißt vor der Anwendung der im Krankenhaus verordneten Arzneimittel.

2.2.12. Bericht über plötzliche Todesfälle
(Sudden death report form)

Bei plötzlichen und unerklärlichen Todesfällen ist die Möglichkeit, daß ein Arzneimittel hierbei eine Rolle spielt, nie von vornherein auszuschließen (106 — 110). Da derartige Zusammenhänge von vordringlichem Interesse sind, muß bei jedem Fall eines plötzlichen, unerwarteten Todes während des klinischen Aufenthaltes ein "Sudden death report" gegeben werden, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit Arzneimitteln als möglich angenommen wird oder nicht. Es werden genaue Angaben über die Situation des Patienten kurz vor dem Tode, Krankheitsstatus, vermutete Todesursachen, Unterlagen, welche die Vermutung der Todesursachen unterstützen können

(EKG, Elektrolyte, klinischer Status), Arzneitherapie in den letzten 24 Stunden, Laborwerte über Leberfunktion, Urinstatus, respiratorische Funktion, Röntgenaufnahmen und Blutkulturen gesammelt. Wird eine Autopsie vorgenommen, interessieren die relevanten Befunde und vor allem, welche Todesursache vom Pathologen angegeben wird.

2.2.13. Definition des plötzlichen, unerwarteten Todes

Ein internationales Komitee, das von der "Intern. Society of Cardiology "und vom "Council on Arteriosclerosis and Epidemiology of the American Heart Association" unterstützt wurde, hat folgende Definition des plötzlichen, unerwarteten Todes (Sudden unexpected death SUD) (111) gegeben: Als plötzlich, unerwartet wird der Tod bezeichnet, der sofort oder innerhalb 24 Stunden nach Beginn akuter oder subjektiver Symptome eintritt und der bei Berücksichtigung des Krankheitsstatus nicht erwartet wurde.

2.2.14. Pathologisch-anatomische Todesursache beim plötzlichen, unerwarteten Tod

Für den plötzlichen, unerwarteten Tod gibt es

viele organische Ursachen, an deren erster Stelle statistisch Koronararterienerkrankungen stehen (112,114). Pathologisch-anatomisch faßbare Kriterien wie Ventrikelhypertrophie und alte Myocardinfarkte sind ebenfalls die Ursachen plötzlicher, unerwarteter Todesfälle.

Wie entscheidend die pathologisch-anatomische Diagnose bei der Klärung der Frage sein kann, ob der plötzliche, unerwartete Tod krankheitsbedingt ist oder möglicherweise mit der vorausgegangenen Therapie in Zusammenhang steht, zeigten Myerburg und Davis (113), die in einer Untersuchung feststellten, daß bei 26 % der plötzlich, unerwartet Verstorbenen bereits zu Lebzeiten Kenntnisse über Koronararterienerkrankungen vorlagen, während 40 % der plötzlich, unerwartet Verstorbenen an Koronararterienerkrankungen litten, die zu Lebzeiten nicht diagnostiziert worden waren.

Beispiele für plötzliche, unerwartete Todesfälle, die mit der Arzneitherapie in Zusammenhang stehen können:

1. Phenprocoumon-, Heparin-, Steroid-, Phenyl-

butazon-, Acetylsalicylsäure-, KCl-Gabe mit Entstehen von Magen-Darmulcera und Verblutung,

2. Lungenödem durch Überwässerung,
3. Pilzsuperinfektion (Lunge, Magen),
4. Zentralnervöse Depression (Atemstillstand) durch gleichzeitige Gabe von starkwirksamen Analgetika und Hypnotika oder Opiaten,
5. Hypoglykämischer Schock durch Insulin oder orale Antidiabetika,
6. Herzstillstand infolge diuretika-induzierter Hypokaliämie und gleichzeitiger Digitalisgabe,
7. zu starker Abfall des Perfusionsdruckes im Gehirn durch antihypertensive Therapie.

2.2.15. Todesfall durch Arzneimittel

Bei Todesfällen durch Arzneimittel (wie oben aufgeführt), auch wenn nur der Verdacht besteht, wird in einem besonderen Formblatt (Drug Death Report) ein Bericht abgegeben. Dabei ist die Beantwortung folgender Fragen vorgesehen:

1. Ist ein Arzneimittel allein für den tödlichen Ausgang verantwortlich ? (Beispiel: Penicillingabe - anaphylaktischer Schock-Tod).
2. Wenn nicht, was war die eigentliche Todesursache ? (Beispiel: Gentamycin führt zu akutem Nierenversagen und Tod in Urämie)

- - -

bei bekannter Pyelonephritis).

3. Um wieviel würde in etwa das Leben des Patienten verkürzt ? (Beispiel: Patient mit ausgedehntem Myocardinfarkt und irreversiblen Schock erhält Digoxin.Folgen: Arrhythmie - Kammerflimmern - Tod. Das Leben des Patienten wurde wahrscheinlich um weniger als einen Tag verkürzt. Erhält dagegen ein jugendlicher Diabetiker Insulin und verstirbt im hypoglykämischen Schock, wurde das Leben um mehr als ein Jahr verkürzt).
4. War die tödliche Arzneimittelwirkung teilweise durch die Krankheit bedingt ? (Beispiel: Patient mit eingeschränkter Lungenfunktion infolge Emphysems stirbt durch die Gabe von Meperidin am Atemstillstand).
5. War der Tod Folge einer Überdosierung ?
6. Welche weiteren Arzneimittelnebenwirkungen sind für den tödlichen Ausgang mitverantwortlich und wie entscheidend waren sie für den Ausgang ?
7. Wie krank war der Patient ?

8. War der Tod eine direkte Arzneimittelfolge ?
(Beispiel: Kammerflimmern durch Chinidin).
9. Starb der Patient an den Folgen einer Nebenwirkung und nicht unmittelbar durch die Arzneimittelwirkung ? (Beispiel: Heparin - Blutung - Schock - Nierenversagen - Tod).
10. Ist das Arzneimittel prophylaktisch verabreicht worden, um andere Nebenwirkungen zu vermeiden ? (Beispiel: KCl-Gabe zur Vermeidung einer Hypokaliämie bei entwässernder Therapie. Folge: Hyperkaliämie - Herzstillstand - Tod).
11. Wurde das Arzneimittel eingesetzt, um eine durch ein anderes Arzneimittel ausgelöste Nebenwirkung zu behandeln ? (Beispiel: Ein durch Steroide ausgelöster Diabetes wird mit Glibenclamid behandelt. Folge: Tod im hypoglykämischen Schock).
12. Wie entscheidend war die Anwendung des Arzneimittels für den therapeutischen Erfolg ?
13. Welche sachdienlichen Untersuchungsbefunde liefen vor ? (Beispiel: Serumkreatinin und Elektrolyte bei Verdacht auf Digoxinintoxi-

kation ; Prothrombinzeit, Hämatokrit, Hämoglobin und Nachweis von Erythrozyten im Urin bei Antikoagulantientherapie ; Leberenzyme und histologischer Befund bei Chlorpromazin-Ikterus) .

14. Wurden Maßnahmen ergriffen, um den tödlichen Ausgang zu verhindern ?
15. Wie lauten die Abschlußdiagnosen ?
16. Wenn eine Autopsie vorgenommen wurde, wie lautet der Autopsiebefund ?
17. Welche Gründe gaben Anlaß zum Ansetzen der Therapie, welche zusätzlichen Informationen sind vorhanden, die zur Klärung des Zusammenhangs zwischen Arzneimittel und Tod beitragen können ?

2.2.16. Kriterien für den Ausschluß von Patienten aus der Arzneimittelüberwachung

Nicht aufgenommen in die Überwachung werden :

1. Patienten, die von einer medizinischen oder chirurgischen Intensivstation verlegt worden sind. Bei diesen Patienten sind auf Grund der Art der Krankheit, der Schwere der Krankheit, wegen instrumenteller, diagnostischer

oder therapeutischer Eingriffe und infolge der Anwendung zahlreicher Arzneimittel die Verhältnisse so unübersichtlich, daß eine Analyse, die zuverlässige Schlußfolgerungen erlaubt, in der Mehrzahl der Fälle nicht möglich wäre. Beim Auftreten von Nebenwirkungen ließe sich die Kausalität kaum ergründen.

2. Patienten, die schon vorher auf anderen Stationen behandelt wurden, die nicht in das Überwachungsprogramm aufgenommen sind.
3. Patienten, die eine Vollnarkose erhalten, scheiden mit diesem Zeitpunkt aus der Überwachung aus.
4. Patienten, die bereits einmal im Hause gelegen haben und im Überwachungsprogramm waren.

Für die "monitoring nurses" bedeutet dies, daß sie sich vor jeder Neuaufnahme anhand einer Kartei vergewissern müssen, ob der Patient schon einmal im Überwachungsprogramm war.

Patienten, die aus anderen Krankenhäusern verlegt werden, behandelt man wie Neuaufnahmen.

Außer den angeführten Einschränkungen gibt es keine weiteren Gründe für den Ausschluß von Patienten aus dem Überwachungsprogramm.

Die Erhebung der Daten soll so erfolgen, daß dadurch kein Einfluß auf die Arzneimittelverordnungen ausgeübt wird.

2.2.17. Beratung und Fachaufsicht

Die Mitarbeiter, die die Erhebungen durchführen, benötigen für ihre Tätigkeit eine spezielle Ausbildung. Sie müssen vor allem mit den Namen, Zubereitungsformen, Applikationsweisen und Dosierungen der Arzneimittel vertraut sein. Darüber hinaus müssen sie die Nebenwirkungen kennen, die bei den auf ihren Stationen angewendeten Mitteln vorkommen können. Vor allem müssen sie imstande sein, den Arzt auf mögliche Nebenwirkungen aufmerksam zu machen. Englische Sprachkenntnisse sind unerläßlich, da Nebenwirkungen und Diagnosen in englischer Sprache niederzuschreiben sind. Daher müssen sich diese Schwestern auch in der medizinischen Fachsprache auskennen, um z.B. Diagnosen von der in Deutschland üblichen Ter-

minologie ins Englische übertragen zu können. Eine fortgesetzte individuelle Schulung der Schwestern ist daher für das Gelingen der Erhebungen von entscheidender Bedeutung.

Obwohl die Schwestern bei der täglichen Arbeit auf den Stationen selbständig tätig sein müssen, benötigen sie die ständige Beratung und Unterweisung durch den die Überwachung leitenden Arzt. Er muß den Schwestern täglich durch Teilnahme an den Visiten zur Verfügung stehen und mit den aktuellen Problemen vertraut sein. Die einmal wöchentlich stattfindende Zusammenkunft aller "monitoring nurses" mit dem leitenden Arzt dient der gegenseitigen Information und der Erörterung aller Schwierigkeiten und Probleme. Anhand von Beispielen aus der Literatur und aktuellen Fällen müssen alle Beteiligten laufend weitergebildet werden.

Zur Unterstützung der Arbeit sind selbstangefertigte Verzeichnisse von Nebenwirkungen der häufig angewendeten Arzneimittel beson-

ders nützlich. Umgekehrt können auch Verzeichnisse von Symptomen, z.B. am Blutbild, am Magendarmtrakt, an der Niere, an der Leber, mit Angabe der Arzneimittel, die als Ursache in Frage kommen, sehr hilfreich sein. Der die Überwachung leitende Arzt muß den Schwestern mit Auskünften zur Seite stehen und die für eine Schwester ungewohnte Tätigkeit mit Rat und Tat erleichtern. Vor allem hat er die Mittlerrolle zur Ärzteschaft zu übernehmen.

2.3. Datenverarbeitung

2.3.1. Manuelle Prüfung der Daten

Nach Abschluß der Einzelerhebung werden die Bögen von der "monitoring nurse" noch einmal auf Vollständigkeit überprüft, und eine zweite Schwester übernimmt eine nochmalige manuelle Prüfung der erfaßten Daten. Um mit Hilfe von Computern bearbeitet werden zu können, müssen die Erfassungsbögen in maschinenlesbare Datenträger gebracht werden. Die Datenträger können Lochkarten oder Magnetbänder sein. Die Umformatierung von den Bögen auf

EDV-kompatible Datenträger erfolgt von Datenerfasserinnen (key-punching girls). Bei der Umsetzung der 6 Erhebungsbögen in maschinenlesbare Datenträger entstehen 7 verschiedene Kartenarten (= KA (115)). Der Kartentyp ist dabei bereits auf dem Erfassungsbogen kenntlich gemacht. Die Kartenarten mit den dazugehörenden Codes sehen folgendermaßen aus:

Vital Statistics	= KA 1
Discharge sheet obere Hälfte	= KA 5
Discharge sheet untere Hälfte	= KA 9
Lab Data sheet	= KA 8
Medication History	= KA A
Adverse Reaction	= KA 6
Drug sheet	= KA "Blank"

2.3.2. Maschinelle Plausibilitätsprüfungen

Voraussetzung für ein sinnvolles Arbeiten mit den erhobenen Daten ist die Vollständigkeit der Informationen. Deshalb werden die erfaßten Daten neu aufgenommener Patienten erst dann in entsprechenden Dateien gespeichert, wenn sie eine Reihe von Tests erfolgreich durchlaufen haben. Hierzu stehen 7 Prüf- und Änderungsprogramme zur Verfügung, die jedes Feld der 7 Kartenarten erst einmal daraufhin prü-

fen, ob die erfaßte Information überhaupt zulässig ist.

Beispiel: Feld 9 des Vital statistic -Bogens nimmt die codierte Information über das Geschlecht des Patienten auf, wobei 1 für männlich und 2 für weiblich zugelassen sind. Eine 5 in diesem Feld liegt außerhalb der zugelassenen Möglichkeiten. Eine Fehlerliste bezeichnet das entsprechende Feld mit einer dazugehörenden Fehlermeldung. Der Fehler muß manuell korrigiert werden, anschließend wird die Information erneut auf Richtigkeit geprüft.

Die Prüfprogramme testen die erfaßten Daten auf Vollständigkeit, Zulässigkeit und Übereinstimmung der Informationen untereinander.

2.3.3. Prüf- und Änderungsprogramme

1. Transkey: Dieses Programm liest die Datenkarten, bildet aus Patientennummer, Datum der Aufnahme und Kartenart einen Schlüssel und schreibt den so neu gebildeten Satz in eine Datei. Diese Datei wird mit Hilfe eines IBM-Standardprogramms nach diesem Schlüssel sortiert.
2. Validate: Aufgabe dieses Programms ist es, zu prüfen, ob von einem Patienten das so-

genannte "Aufnahmepaket", bestehend aus den Angaben zum Patienten, den Entlassungsdaten sowie den Entlassungsdiagnosen (d.h. MA 1,5,9) vorhanden ist. Stellt sich bei der Prüfung der Einzelfelder heraus, daß Angaben fehlen oder falsch sind, werden diese Karten in einer Fehlerdatei gesammelt. Weitere Prüfungen beziehen sich auf das Vorhandensein des Arzneimittelcodes im "Drug Dictionary" und die Verschlüsselungen für die Dosierungseinheit, Applikationsart und Indikationen.

7. Edit: Einzige Aufgabe dieses Programms ist es, die Fehlerdatei zu lesen und die Fehlermeldungen mit der dazugehörenden Karte aus-zudrucken.

8. Group Validate: Dieses Programm prüft ein-mal, ob zueinandergehörende Karten 1,5,8,9 vorhanden sind, zum anderen welche Informa-tionen über Arzneimittelanwendungen auf Kar-tenart "Blank" , 6 und "A" erfaßt sind. Dabei wird im einzelnen geprüft,

a) ob jede Arzneimittelanwendung in der

Zeit zwischen Aufnahme und Entlassungsdatum (± 1 Tag) liegt,

- b) ob eine Nebenwirkungsmeldung vorhanden ist, wenn eine Arzneimittelanwendung zu einer Nebenwirkung geführt hat. Letztere Prüfung ist durch den Vergleich mit der Patientennummer, Arzneimittelcode, Belegbogennummer und dem Datum der Arzneimittelanwendung möglich. Auch in diesem Falle wird eine Fehlerliste erstellt, und es werden alle auf diesen Patienten sich beziehenden Karten zu Korrekturzwecken ausgegeben.

Das Ergebnis des "Group Validate"- Programms sind zwei fehlerfreie Dateien, nämlich die "Vital-Datei", bestehend aus Kartenarten 1,5,8,9, und die "Drug Datei", bestehend aus Kartenarten "Blank", 6 und "A".

Diese beiden Dateien müssen schließlich noch die beiden Änderungsprogramme "Upvit" und "Updrug" durchlaufen.

5. Upvit: In diesem Programm werden bereits erfaßte Patienten mit neu in das Programm auf-

genommenen vereinigt. Als Ergebnis liegt die neue Patientenstammdatei vor, die nach aufsteigender Patientennummer sortiert ist.

6. Updruq: Dieses Programm führt die bereits vorhandenen Informationen über Arzneimittelanwendungen mit den neuerfaßten Daten über Arzneimittelanwendungen zusammen, als Ergebnis entsteht eine aktualisierte Patienten-Arzneimittelstammdatei.
7. Dictionary Update: Dieses Programm soll die bereits vorhandenen Dateien, die sogenannten Systemwörterbücher für Nebenwirkungen, Indikationen für die Gabe von Arzneimitteln, Arzneimittel und Diagnosen aktualisieren. Durch Hinzufügen (ADD), Löschen (DEL) oder Ändern (CHG) von Begriffen werden die Wörterbücher stets dem gegenwärtigen Stand angepaßt.

2.3.4. Programme zur Auswertung:

Mit den nun vorhandenen Hauptdateien, nämlich der Patientendatei und der Arzneimitteldatei, ist es möglich, mit Hilfe von Computerprogrammen die erfaßten Daten auszuwerten. So kann mit einem

der ca. 26 Auswerteprogramme, dem "Drug Profile Program", für jedes Arzneimittel ermittelt werden,

1. welche Patienten mit einem bestimmten Arzneimittel behandelt worden sind,
2. in welcher Dosierung es verabreicht wurde,
3. wie häufig es zu einer Nebenwirkung führte,
4. für welche Indikation es eingesetzt wurde,
5. weshalb es abgesetzt wurde,
6. ob Dosierungsunterschiede bei Patienten mit Nebenwirkungen im Vergleich zu denen ohne Nebenwirkungen vorlagen,
7. wie wirksam das Arzneimittel von Arzt und Patient eingestuft wurde,
8. wieviel Männer und wieviel Frauen mit dem Arzneimittel behandelt wurden.

Das Programm "Patient Profile" druckt sämtliche erfaßten Daten eines Patienten auf einen Bogen (Abb. 9).

Andere Auswerteprogramme untersuchen, ob Arzneimittelinteraktionen die Ursache von sekundären Arzneimittelwirkungen waren, oder in welchem Zusammenhang die sekundären Ereignisse

mit der Arzneitherapie stehen. Ein besonderes Programm **SPSS** (Statistical Package for the Social Sciences) dient der Beschreibung, Analyse und Manipulation der erfaßten Daten. Man kann mit Hilfe dieses Programms Daten einlesen, umändern, ausgeben sowie Variablen neubilden und umcodieren. In einem SPSS -Programmablauf können mehrere Aufgaben gleichzeitig gelöst werden, z.B. zuerst Variablen umcodieren, ausführen, dann Kreuztabellen erstellen, danach eine Regressionsanalyse durchführen. Zur Formulierung seiner Aufgaben steht dem Benutzer eine relativ einfache Benutzersprache zur Verfügung, in der er das "SPSS-Programm" formuliert. Dabei muß der Benutzer außer den Namen von Segmenten, die er selbst zu vergeben hat und deshalb auch kennt (Beispiel: Alle Diagnosen sind im "Diagnosensegment" gespeichert, alle Arzneianwendungen im "Therapiesegment"), nur noch die sogenannten Schlüsselwörter, die in ihrer Gesamtheit die Benutzersprache ausmachen, beherrschen.

Beispiel: man möchte wissen, wieviele Patienten einen Herzinfarkt erlitten haben und

wieviele dieser Infarktpatienten mit Phenproucumon behandelt wurden.

Abfrage Patientendatei:

Zeige auf Diagnose! Wenn Diagnose gleich Herzinfarkt, Zähler 1. Falls Therapie gleich Phenproucumon, Zähler 2. Nächster Satz: Drucke Anzahl der Patienten mit Herzinfarkt = Zähler 1. Drucke davon Patienten mit Phenproucumon = Zähler 2. Ende der Abfrage. In dieser Abfrage wird die Konzentrierung auf Patienten, die die Diagnose Herzinfarkt haben, durch das WENN-Statement erreicht. Innerhalb dieser Patientengruppe mit Herzinfarkt wird weiter durch einen FALLS-Befehl überprüft, ob eine Behandlung mit Phenproucumon durchgeführt worden ist oder nicht. Ist dies der Fall, so wird auf einen zweiten Zähler addiert. Am Ende der Abfrage wird die Gesamtzahl der Herzinfarktpatienten herausgeschrieben.

Die Kommunikation des Benutzers von SPSS mit der Datenbank erfolgt dabei über sogenannte Terminals oder Datenstationen.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Angaben über Patienten und Liegezeit

Ausgewertet wurden die Daten von 555 Patienten, die in der Zeit von Februar 1972 bis September 1976 erfaßt wurden. Davon waren 289 = 52% Frauen und 266 = 48% Männer.

Das mittlere Alter der Patienten lag bei 56.1 Jahren. Das mittlere Alter der Frauen war mit 56.8 Jahren etwas höher als das der Männer mit 55.2 Jahren.

Die mittlere Liegedauer betrug 14.3 Tage. Die der Frauen war mit 15.2 Tagen um 2.3 Tage länger als die der Männer, die 12.9 Tage betrug. Die mittlere Liegedauer war um 5 bis 8 Tage kürzer als sie sonst für Patienten auf inneren Stationen angegeben wird (19 bis 22 Tage), da sich unter den Patienten eine Anzahl befand, die zu diagnostischer Abklärung aufgenommen worden war (Herzkatheter, Schilddrüsenfunktionstests, Laparoskopien) und die in der Regel nur 2 bis 3 Tage stationär verbrachten.

Im Durchschnitt wurden einem Patienten während seines Krankenhausaufenthaltes 8 verschiedene Arzneimittel verabreicht, jedoch waren es bei 52 % der Patienten mehr als 10 verschiedene Mittel.

5.2. Angewendete Arzneimittel

Die Art der Mittel, die am häufigsten im Krankenhaus angewendet wird, geht aus den in Tabelle 1

aufgeführten Arzneimitteln hervor.

3.2.1. Herzwirksame Glykoside

Das am häufigsten verordnete Arzneimittel ist Digoxin, das bei 49 % der Patienten angewendet wurde. Insgesamt erhielten 296 = 53.3 % der Patienten herzwirksame Glykoside. Nur 6 Patienten = 1 % erhielten Digitoxin. Bei 19 Patienten = 3.4 % wurde Acetyl- oder Methyl Digoxin angewendet.

3.2.2. Nitrite und Nitrate

75 Patienten = 13.5 % erhielten Nitrite und Nitrate, 36 Patienten = 6.5 % Glyceryltrinitrat und 39 Patienten = 7.0 % Isosorbid-dinitrat.

3.2.3. β -Rezeptorenblocker

6.1 % = 34 Patienten wurden mit β -Rezeptorenblockern behandelt, 85 % davon mit Propranolol. Andere angewendete β -Rezeptorenblocker waren Pindolol und Practolol.

3.2.4. Beruhigungs- und Schlafmittel, Psychopharmaka

Das nach dem Digoxin am häufigsten verordnete Arzneimittel ist Diazepam, welches 48 % aller Patienten erhielten. Faßt man alle Benzodiazepine zusammen, so wurden diese Beruhi-

gungsmittel sogar 61 % der Kranken verordnet.

47 Patienten = 8.5 % erhielten Baldrian zur Beruhigung und 29 Patienten = 5.2 % wurde ein Barbiturat verordnet.

Etwa 100 Patienten = 18 % wurden mit Psychopharmaka behandelt, am häufigsten mit Trifluorpromazin, das 24 Patienten = 4.3 % erhielten. 3.6 % aller Patienten erhielten Imipramin und 3.2 % Methotrimeprazin. Bei mehr als 2 % aller Patienten wurden Haloperidol^R, Chlormethiazol und Clomipramin angewendet.

3.2.5. Analgetika/Antirheumatika

Insgesamt wurden 42 % aller Patienten mit Schmerzmitteln behandelt. Ein Drittel erhielt Dipyron, das bei der Schmerzbekämpfung am häufigsten angewendet wurde. Häufig verordnete Analgetika waren ferner Spasmo-Cibalgin Supp.^R, die fast 10 % und Baralgin^R, das 9 % aller Patienten erhielten.

Bei 75 % der Patienten, die Tilidin und bei 65 %, die Pet. idin erhalten hatten, waren diese Arzneimittel zur Vorbereitung diagnostischer Maßnahmen verordnet worden. Bei 6.8 % aller

Patienten wurde Pentazocin, bei 2.9 % Indometazin verordnet.

3.2.6. Abführmittel

32 % aller Patienten im Krankenhaus erhielten Abführmittel. Am häufigsten wurde Liquidepur^R verordnet, das 14.4 % der Patienten einnahmen. Andere häufig verordnete Abführmittel waren Daluwal^R, Agiolax^R, Bisacodyl, Glycerin und Agarol^R.

3.2.7. Chemotherapeutika

Die am häufigsten angewendeten Antibiotika waren Ampicillin und Amoxicillin, mit denen 20 % der Patienten behandelt wurden. Doxycyclin erhielten 12 % aller Patienten, danach folgen Co-Trimoxazol bei 4.5 % und Gentamicin bei 2.9 % aller Patienten.

3.2.8. Diuretika

Furosemid, Mefrusid und Spironolacton waren die am häufigsten verordneten Diuretika. Wurde nur ein Diuretikum ohne herzwirksame Glykoside angewendet, so wurde am häufigsten Furosemid verordnet, während man Mefrusid am häufigsten mit der Gabe von Digoxin kombinierte.

3.3. Vor der Krankenhausaufnahme angewendete
Arzneimittel

Tabelle 2 zeigt diejenigen Medikamente, die von den Patienten in den letzten vier Wochen vor der Krankenhausaufnahme angewendet worden waren.

43 % aller Patienten hatten Herzmittel eingenommen, jeder fünfte Patient Schmerz- und Schlafmittel. 80 % der Patienten, die Herzmittel eingenommen hatten, waren Daueranwender. Bei den Patienten, die Diuretika und Hochdruckmittel in der Medikamentenanamnese angegeben haben, waren etwa 70 % Daueranwender, von denjenigen, die in den letzten vier Wochen Antibiotika eingenommen hatten, 45 %. Dies waren vor allem Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen. Der hohe Prozentsatz Daueranwender von NNR-Steroiden und Asthmamitteln ist ebenfalls durch die Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen (Bronchitis, Emphysem, Asthma) bedingt. Etwa 2 % aller Patienten nahmen ständig Analgetika ein

und jeder fünfte Patient, der Laxantiengebrauch angab, nahm chronisch Abführmittel ein.

3.4. Vergleich der Arzneimittelwahl im Krankenhaus mit der in der Ambulanz

Beim Vergleich der Arzneimittelanwendungen im stationären Bereich mit denen außerhalb des Krankenhauses ergeben sich einige Unterschiede (Tab. 3).

Die wesentlichen Gründe hierfür sind folgende:

1. Die Krankenhausärzte sind gehalten, bei ihren Verordnungen auf die in der Arzneimittelliste des Klinikums aufgeführten und in der Apotheke verfügbaren Arzneimittel in der Regel zurückzugreifen. Die in jeder Stoffklasse zur Verfügung stehenden Medikamente sind von der Arzneimittelkommission unter rationalen und wirtschaftlichen Gesichtspunkten ausgewählt.
2. Die ins Krankenhaus aufgenommenen Patienten sind in der Regel akut und ernsthafter erkrankt als ambulante Patienten. Auch daraus ergeben sich Unterschiede in der Wahl der

Arzneimittel.

Für fast alle Arzneimittelgruppen gilt, daß im Krankenhaus mehr Einzelsubstanzen, in der Praxis dagegen eher Kombinationspräparate verordnet werden.

Der Vergleich der einzelnen Arzneimittelgruppen ergibt folgendes Bild:

3.4.1. Analgetika

Bei den Analgetika wurden von den Einzelsubstanzen am häufigsten Dipyron und Tilidin im stationären Bereich eingesetzt, ein reichliches Drittel entfiel auf Kombinationspräparate. Dagegen wurden ambulant Dipyron, Phenylbutazon, Acetylsalicylsäure und Indomethazin etwa gleich häufig verordnet. Diese vier Analgetika/Antirheumatika machten etwa die Hälfte aller ambulant verordneten Schmerzmittel aus, während die restlichen 50 % Mischpräparate waren. In der Gruppe der Analgetika ist die deutliche Bevorzugung des Dipyron im Krankenhaus vor allen anderen Substanzen unverkennbar. Ambulant werden dagegen drei- bis viermal häufiger Phenylbutazon, Indomethazin und "ASS" verordnet (ASS = Acetylsalicylsäure).

Das im Krankenhaus fast fünfmal häufiger verordnete Tilidin wurde vor allem zur Vorbereitung diagnostischer Maßnahmen eingesetzt, womit auch die im Vergleich zur Praxis häufigere Anwendung zu erklären ist.

3.4.2. Beruhigungs- und Schlafmittel

Bei den Tranquilantien und Barbituraten wurden stationär wie ambulant in 80 % der Fälle Benzodiazepine eingenommen. Barbiturate wurden im Krankenhaus etwa ~~sch~~ häufiger verordnet.

3.4.3. Diuretika

Bei den Diuretika kamen stationär häufiger Furosemid und Mefrusid zur Anwendung, ambulant wurde mehr Spironolacton verordnet. Die Ursache kann darin liegen, daß die stärker kaliuretisch wirksamen Diuretika Furosemid und Mefrusid eher im Krankenhaus eingesetzt werden, wo jederzeit Elektrolytwerte kontrolliert werden können, wogegen in der Ambulanz lieber das kaliumsparende Spironolacton Anwendung findet.

3.4.4. Antidiabetika

Beim Wechsel aus der ambulanten in stationäre

- 1 -

Behandlung wurden bei den Antidiabetika Glibenclamid und Phenformin häufig durch Insulin und Buformin ersetzt. Die häufigere Anwendung von Insulin im Krankenhaus anstatt oraler Antidiabetika hat ihren Grund möglicherweise darin, daß wegen interkurrenter Erkrankungen oder Diätfehler der Diabetes melitus der Patienten zunächst wieder auf Insulin umgestellt werden mußte.

3.4.5. Antihypertensiva

Bei den Antihypertensiva wurden stationär bei der Hälfte aller Anwendungen Einzelpräparate bevorzugt. Am häufigsten wurde Methyldopa angewendet, gefolgt von Reserpin und Clonidin. Von den Kombinationspräparaten wurde vor allem Adelpsan-Esidrix^R verordnet. Bei der ambulanten Therapie der Hypertonie waren es zu zwei Dritteln Kombinationspräparate, die angewendet wurden. Dabei machten zwei Kombinationspräparate, nämlich Modenol^R und Briserin^R, die in der Krankenhausapotheke gar nicht verfügbar sind, fast 50 % aller Anwendungen aus.

Ob nach der Entlassung des Patienten in die am-

bulante Weiterbehandlung die vom Krankenhausarzt gewählte antihypertensive Therapie vom weiterbehandelnden Arzt übernommen wird oder ob er nicht wieder zur früheren, d.h. von ihm gewählten Therapie mit Kombinationspräparaten zurückkehrt, kann nicht überblickt werden.

3.4.6. Chemotherapeutika

Von den Chemotherapeutika wurden stationär am häufigsten Ampicillin oder Amoxicillin angewendet, gefolgt von Tetracyclinen und Co-Trimoxazol. Diese drei Mittel umfassen 80 % aller Chemotherapeutika-Anwendungen. Ambulant wurde am häufigsten Co-Trimoxazol verordnet, danach folgen mit Abstand Ampicillin und Tetracycline. Penicillin G sowie orale Penicilline wurden ambulant doppelt so häufig angewendet wie im Krankenhaus. Das Chemotherapeutikum Nitrofurantoin wurde mit 12 % aller Anwendungen in dieser Gruppe noch häufiger verordnet als Penicilline.

Ampicillin ist das Antibiotikum, das vor allem bei schweren Infektionen mit gramnegativen Keimen eingesetzt wird, während Co-Trimoxazol eher bei chronischen und nicht akuten Erkrankungen

verordnet wird. Dies entspricht der Erfahrung, dass im Krankenhaus am häufigsten Ampicillin/Amoxicillin angewendet wurde, in der Praxis dagegen Co-Trimoxazol. Die Anwendung von Gentamicin war dem Wirkungsspektrum, der Applikationsart und den Risiken entsprechend ausschließlich dem Krankenhaus vorbehalten.

Wegen strenger Indikationsstellung und wegen der hohen Toxizität sollten ebenso Chloramphenicol (47) und Streptomycin nur im Krankenhaus Anwendung finden. In vorliegender Untersuchung entfielen je 2 % aller Chemotherapeutika-Anwendungen auf Chloramphenicol und Streptomycin. Der hohe Anteil von 12 % Nitrofurantoin an allen Chemotherapeutika-Anwendungen in der Praxis erscheint rational nicht gerechtfertigt.

3.4.7. Glucocorticoide

Unwesentliche Unterschiede ergeben sich bei den Anwendungen von Glucocorticoiden zwischen stationärer und ambulanter Arzneimittelgabe.

3.4.8. Antikardial wirksame Glukoside

Stationär wie ambulant wurden von den herzwirksamen Glykosiden am häufigsten Digoxin und seine

Derivate verordnet. Außerhalb des Krankenhauses wurde etwa häufiger Digitoxin angewendet. Vermutlich wird in der Praxis Digitoxin traditionell noch häufiger verschrieben, möglich ist auch, daß in der Praxis Digitoxin deshalb häufiger als Digoxin verschrieben wird, weil bei der Verordnung herzwirksamer Glykoside die Gefahr der Über- oder Underdosierung infolge unsachgemäßer Einnahme größer ist als bei der Behandlung im Krankenhaus. Bei Digitoxin ist dieses Risiko infolge der ganz anderen Pharmakokinetik geringer als bei Digoxin.

3.5. Indikationen für häufig angewendete Arzneimittel

3.5.1. Herzwirksame Glykoside

Die Indikationen für einige häufig angewendete Arzneimittel zeigt Tabelle 4. 96 % aller mit Digoxin behandelten Patienten erhielten dieses Mittel wegen einer Herzinsuffizienz. Unter dieser Diagnose sind sowohl alle symptomatischen Herzkrankheiten als auch alle Klappenerkrankungen, akute und chronische ischämische Herzerkrankungen sowie Myocardiopathien zusammengefaßt. 4 % der mit Digoxin behandelten Patienten

- - -

erhielten das Herzglykosid als vorbereitende Maßnahme bei einem operativen Eingriff.

3.5.2. Beruhigungs- und Schlafmittel

Die Benzodiazepine wurden am häufigsten bei Schlafstörungen angewendet, während psychiatrische Indikationen ganz in den Hintergrund traten.

3.5.3. Antibiotika

Von insgesamt 112 Patienten, denen Ampicillin oder Amoxicillin verordnet war, erhielten 6 % das Arzneimittel beim Vorliegen des Verdachtes einer Infektion. Ebenso häufig wurde Ampicillin auf der Aufnahmestation verordnet, ohne daß die Therapie bei Verlegung auf die Station fortgesetzt wurde.

3.5.4. Diuretika

Die Indikation für die Gabe von Diuretika war in den meisten Fällen Herzinsuffizienz. Als leichtes Diuretikum wurde Mefrusid am häufigsten bei der Hypertonie angewendet. Bei Leberzirrhose wurden alle drei Diuretika eingesetzt, Spironolacton etwas häufiger als Furosemid und Mefrusid.

3.5.5. Häufig medikamentös behandelte Symptome und Krankheitsgruppen

In Tabelle 5 sind die häufigsten medikamentös behandelten Symptome und Gruppen von Erkrankungen aufgeführt. Zwei Drittel aller Patienten erhielten ein Arzneimittel gegen Schlafstörungen. Damit sind Schlafstörungen mit Abstand der am häufigsten genannte Symptomenkomplex, der zu einer Arzneimittelnahme führte. Ein Drittel aller Patienten erhielt ein Arzneimittel im Zusammenhang mit Vorbereitungen für diagnostische Maßnahmen, und fast jeder dritte Patient erhielt während seines Krankenhausaufenthaltes Chemotherapeutika.

5.6. Therapeutische Wirksamkeit

Die therapeutische Wirksamkeit beurteilt der Arzt auf Grund des von ihm beabsichtigten therapeutischen Zieles. Somit wird kein allgemeingültiger, sondern ein subjektiver Maßstab angelegt. Therapeutisch wirksam bedeutet also, daß der erwartete und beabsichtigte Effekt eingetreten ist. Hierunter fallen allerdings nur die Beurteilungen, die auf objektiven Kriterien beruhen, z.B. Fieberabfall nach Gabe eines Antipyretikums oder Abklingen der Reize nach Anwendung eines

Antibiotikums, Verschwinden von Stauungszeichen und Dyspnoe bei der Gabe herzwirksamer Glykoside oder Zunahme der Harnmenge durch Diuretika.

Der Patient beurteilt die Wirksamkeit der Arzneimittel auf Grund objektiver und subjektiver Wahrnehmungen, in der Regel auf Grund der Veränderung seines Befindens oder der von ihm wahrnehmbaren Symptome. Der intelligente Patient kann dabei die Wirkung von Diuretika, Herzglykosiden oder Antibiotika genau so gut beurteilen wie der Arzt, bei Analgetika und Schlafmitteln sogar besser, bei manchen Arzneimitteln dagegen, wie Antikoagulantien, kann der Patient die Wirkung gar nicht beurteilen, da die Wirksamkeitsbeurteilung sich an Laborwerten orientiert.

In Tabelle 6 sind die Beurteilungen der therapeutischen Wirksamkeiten von Arzt und Patient für einige häufiger angewendete Medikamente wiedergegeben. Aus der Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit in Verbindung mit der Nebenwirkungsrate lassen sich Angaben über das Verhältnis von Nutzen zu Risiko für einzelne Mittel

herleiten. Am häufigsten wurden Digoxin und Spironolacton positiv beurteilt.

Die Wirksamkeitsbeurteilung von Diazepam, Nitrazepam und Promethazin zeigt nur unwesentliche Unterschiede. Etwas häufiger als die beiden Benzodiazepine wurde Promethazin wegen Unwirksamkeit abgesetzt.

In der Gruppe der Analgetika wurde Baralgin^R am häufigsten als unwirksam bezeichnet, während Pethidin und Tilidin in dieser Gruppe am besten bewertet wurden.

Wegen nicht ausreichender therapeutischer Wirksamkeit wurden Antibiotika häufiger abgesetzt als andere Mittel.

In der Beurteilung der Wirksamkeit gab es im Urteil des Arztes und des Patienten nur geringe Unterschiede. In der Regel beurteilte der Patient die Wirksamkeit der Medikamente etwas ungünstiger als der Arzt. Dies kommt am deutlichsten bei den Antibiotika zum Ausdruck.

Nur bei Furosemid lag die Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit durch den Patienten noch über der des Arztes und betrug 100 %.

3.7. Nebenwirkungen

Bei 76 Patienten, = 13.7 %, traten Nebenwirkungen auf. 45 der Patienten, = 59 %, waren Frauen, 31 = 41 % Männer, bei Frauen waren demnach etwas häufiger Nebenwirkungen festzustellen als bei Männern. Bei den Patienten mit Nebenwirkungen lag das mittlere Alter mit 60.9 Jahren um 5.6 Jahre höher als das Durchschnittsalter der Patienten ohne Nebenwirkungen. Das mittlere Alter der Frauen mit Nebenwirkungen betrug 59.7 Jahre, das der Männer lag bei 62.7 Jahren.

Die Tatsache, daß das mittlere Alter der Patienten mit Nebenwirkungen höher liegt, hängt wahrscheinlich mit der Verordnung von Digitalisglykosiden zusammen, denn 21 % aller Fälle von Nebenwirkungen sind auf Herzglykoside zurückzuführen, die erfahrungsgemäß bei älteren Menschen häufiger angewendet werden. Von den Patienten über 60 Jahre erhielten 82 % Herzglykoside, während auf alle Patienten bezogen im Mittel nur 45 % Digitalis erhielten.

Die mittlere Liegedauer betrug 14.3 Tage, war je-

doch für die Patienten, bei denen während des stationären Aufenthaltes eine Nebenwirkung festgestellt wurde, auf 22.1 Tage erhöht.

3.7.1. Nebenwirkungsrate

Die höchste Nebenwirkungsrate hatte Ampicillin mit 10.2 %. Bei den Diuretika hatte Spironolacton die meisten Nebenwirkungen mit 7.5 %. Geringer war die Nebenwirkungshäufigkeit bei Furosemid und am geringsten bei Mefrusid.

Digoxin hatte eine Nebenwirkungsrate von 6.6 %, bei Prednisolon betrug sie 4.6 %.

Unter den Tranquilantien war die Nebenwirkungsrate bei Diazepam und Promethazin mit etwa 1 % gleich, während bei der Anwendung von Nitrazepam keine Nebenwirkungen registriert wurden (Tab. 6).

3.7.2. Arten der Nebenwirkungen

In Tabelle 7 sind die Arzneimittel und die durch sie ausgelösten Nebenwirkungen aufgeführt. Bei den Herzglykosiden entfallen etwa 55 % der Nebenwirkungen auf Störungen der Magen-Darmtätigkeit, während 47 % Rhythmusstörungen sind.

50 % der Nebenwirkungen von Diuretika sind Elektrolytstörungen.

Eine zu starke Sedierung wurde in 43 % aller Nebenwirkungen bei den Sedativa und Psychopharmaka festgestellt.

75 % aller Nebenwirkungen der Antibiotika manifestierten sich an der Haut.

Die Nebenwirkungen der Zytostatika äußerten sich zu 30 % am hämatopoetischen System, nahezu 50 % waren gastrointestinale Störungen.

Die durch NNR-Steroide ausgelösten Nebenwirkungen traten sämtlich erst nach länger dauernder Anwendung auf und beeinträchtigten den Patienten erheblich.

Tabelle 8 zeigt die Arten der Nebenwirkungen und ihre relative Häufigkeit. Übelkeit, Ausschlag, Juckreiz und Erbrechen waren die häufigsten Nebenwirkungen. Sie machen etwa ein Drittel aller Nebenwirkungen aus.

20 % aller Nebenwirkungen wurden als klinisch ernsthaft eingestuft, 6 % waren lebensbedrohend und 4 % führten zu bleibenden Schäden. in 75 % aller Fälle, in denen Nebenwirkungen auftraten, wurde das dafür verantwortliche Arzneimittel abgesetzt.

3.7.3. Manifestation der Nebenwirkungen

Wie in Tabelle 9 dargestellt, manifestiert sich fast ein Drittel aller Nebenwirkungen am Magen-Darm-Trakt. Jede fünfte Nebenwirkung führte zu Reaktionen an der Haut. Andere häufig von Nebenwirkungen betroffene Systeme sind das Herz-Kreislauf- und Nervensystem. Ebenfalls häufig treten Nebenwirkungen auf, die Veränderungen im Stoffwechsel zur Folge haben.

3.7.4. Medikamentengruppen und Nebenwirkungen

Von allen Medikamentengruppen führten Herzglykoside am häufigsten zu Nebenwirkungen gefolgt von den Antibiotika, auf die 18 % aller Nebenwirkungen zurückzuführen sind. Die Gruppe der Sedativa, Diuretika und Cytostatica ist mit jeweils rund 7 % aller Nebenwirkungen etwa gleich häufig für Nebenwirkungen verantwortlich. Jeweils 5 % aller Nebenwirkungen entfielen auf die Gruppe der Expektorantien, NNR-Steroide, der Antihypertensiva und der Insuline.

Unter den Medikamentengruppen, die in Tabelle 10 unter "Andere" aufgeführt sind, kam es bei Analgetika und β -Rezeptorenblockern häufig zu Neben-

wirkungen.

6. ... Krankenhauseinweisung wegen Nebenwirkungen

Bei 22 Patienten, = 4 % , erfolgte die Krankenhausaufnahme wegen einer schädlichen Arzneimittelwirkung. In Tabelle 11 sind die Fälle aufgeführt, in denen wegen einer Nebenwirkung eine stationäre Aufnahme stattfand. Am häufigsten führten Digoxin-überdosierungserscheinungen zur Krankenhauseinweisung. Mit jeweils 14 % aller Krankenhauseinweisungen wegen Nebenwirkungen folgen auf Digoxin durch Methimazol ausgelöste Agranulozytosen und Suicidversuche mit Hypnotika. 40 % aller Erscheinungen, die zur Krankenhauseinweisung führten, äußerten sich am hämopoetischen System. Ausnahmslos waren alle Fälle von Krankenhauseinweisungen wegen schädlicher Arzneimittelwirkungen schwer oder sogar lebensbedrohend.

7. ... Arzneimittel ohne Nebenwirkungen

Nicht alle Nebenwirkungen, die von den angewendeten Arzneimitteln bisher bekannt sind, wurden auch tatsächlich beobachtet. Bei den oft verord-

neten Arzneimitteln wie dem Digoxin wurden die häufiger auftretenden Nebenwirkungen beobachtet, jedoch nicht die selteneren Nebenwirkungen dieses Arzneimittels wie trigeminusartige Neuralgien, Halluzinationen ("Digitalis-Delir") oder Eosinophilie. Derartige seltener auftretende Nebenwirkungen können erst bei der Überwachung einer größeren Zahl Patienten festgestellt werden. Arzneimittel, die häufig angewendet wurden, ohne daß Nebenwirkungen beobachtet wurden, sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Obwohl jeder dritte Patient Dipyron erhielt, das somit zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln zählt, wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Nach möglichen Nebenwirkungen dieser Substanz wie Agranulocytose, Arzneimittelfieber, Leberschäden und zentralnervösen Störungen wurde besonders geforscht, da die Bostoner Gruppe in einer Untersuchung von israelischen Patienten zu dem Ergebnis gekommen war (46), daß Nebenwirkungen des Dipyrone häufig anderen Arzneimitteln zugeordnet werden, und zwar besonders oft beim Auftreten eines Arzneimittlexanthems.

Auch bei dem häufig verordneten Nitrazepam wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Dies bestätigt die Erfahrung, daß Benzodiazepine im allgemeinen nur eine geringe klinische Toxizität haben (49).

Daß bei den starkwirksamen Analgetika Tilidin und den beiden Kombinationspräparaten Spasmo-Cibalgin^R und Baralgin^R sowie beim Pethidin keine Nebenwirkungen registriert wurden, erklärt sich durch die zu geringe Zahl beobachteter Patienten.

5.7.7. Nebenwirkungen von Digoxin zusammen mit Diuretika

Eine andere Methode, mögliche Nebenwirkungen nicht nur eines Arzneimittels sondern einer Kombinationstherapie zu untersuchen, stellt Tabelle 13 dar.

In dieser Tabelle sind einmal die Patienten, die mit Digoxin allein, zum andern die mit Digoxin und einem oder mehreren Diuretika behandelt wurden, aufgeführt. Während die Nebenwirkungsrate aller mit Digoxin - sowohl ohne als auch mit Diuretika - behandelten Patienten 6.6 % betrug, kam es unter 145 Patienten, die allein mit Digoxin, d.h. ohne ein Diuretikum behandelt wurden, nur bei 4

Patienten = 2.7 % zu Anzeichen der Überdigitalisierung. Bei 2 von 43 Patienten, = 4.6 %, die Digoxin und Mefrusid erhalten hatten, äußerten sich Digoxin-Nebenwirkungen.

Dagegen hatten von 15 Patienten, die Digoxin zusammen mit Furosemid erhalten hatten, 5 Patienten Anzeichen der Überdigitalisierung. Dies entspricht einer Nebenwirkungsrate von 33 %.

Auch bei den 33 Patienten, die Digoxin zusammen mit Furosemid und Spironolacton erhalten hatten, kam es bei 5 Patienten = 15.1 % zu Nebenwirkungen. Werden alle Patienten zusammengezählt, die Digoxin und Diuretika, eines davon Furosemid, erhielten, so zeigten sich bei 10 von 48 Patienten, = 20.8 %,

Unverträglichkeitserscheinungen, während sich unter den 67 Patienten, die Digoxin und Mefrusid erhielten, nur bei 2 Patienten = 2.9 % Zeichen der Überdigitalisierung äußerten.

Bevor der Verdacht erhärtet werden kann, daß Digoxin in Kombination mit Furosemid eine höhere Nebenwirkungsrate aufweist, als die gleichzeitige Gabe von Digoxin und Mefrusid, bedürfte es noch einer weiteren maschinellen Auswertung des vorhandenen Datenmaterials unter zusätzlichen Ge-

sichtspunkten und der gleichzeitigen Überprüfung einer größeren Patientenzahl, die Digoxin in Kombination mit den verschiedenen Diuretika erhalten hat.

3.8. Arzneimittelanwendungen und Diagnosen der Verstorbenen

Während des Überwachungszeitraumes verstarben 24 Patienten, das sind 4.3 % aller Patienten. 83 % der Verstorbenen hatten einen bösartigen Tumor, bei 19 Patienten = 79 % wurde der bösartige Tumor als erste Diagnose genannt. Tabelle 14 zeigt, daß Patienten mit einer Herzinsuffizienz doppelt so häufig starben wie die anderen Patienten des Kollektivs.

Die Tatsache, daß der Anteil der Patienten mit Nebenwirkungen an der Gesamtzahl der Verstorbenen fast doppelt so hoch ist, wie die Zahl der Verstorbenen im Verhältnis zur Zahl aller Patienten, kann darauf zurückzuführen sein, daß die schwerkranken Patienten mit mehr und differenteren Arzneimitteln behandelt werden, die per se eine höhere NW-Rate haben. Da die Hälfte der "Nebenwirkungspatienten", die verstarben, Zeichen einer Digitalisüberdosierung zeigten, muß auch an toxische

Digitalisreaktionen gedacht werden, die möglicherweise tödlich endeten.

In einem Leitartikel des "American Heart Journal" (50) wird für die letzten 20 Jahre ein Anstieg der Digitalisintoxikationen um das 2,5 bis 14-fache sowie eine Zunahme der Mortalitätsrate um 3 bis 39 % angegeben.

Tabelle 15 zeigt noch einmal die Arzneimittelanwendungen bei den im Krankenhaus verstorbenen Patienten. Schwerkranken Patienten wurde häufiger intravenös Flüssigkeit substituiert und sie wurden häufiger mit Opiaten, Diuretika und Ampicillin behandelt.

4. Diskussion

4.1. Die Angaben über die Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen wegen schädlicher Arzneimittelwirkungen liegen zwischen 2.9 und 5.0 % (Tab.17). In der vorliegenden Untersuchung waren 4 % aller Krankenhauseinweisungen, wie bereits oben erwähnt, die Folge von Arzneimittelschäden. Sie liegen damit in der Größenordnung, wie sie auch von der Bostoner Gruppe gefunden wurde (51), die 5.7 % aller Krankenhauseinweisungen auf schädliche Arzneimittelwirkungen zurückführte.

Mit 18 % war Digoxin das Arzneimittel, das am häufigsten zu Nebenwirkungen und stationärer Aufnahme führte. In der Bostoner Untersuchung (51) waren 17.7 % aller Nebenwirkungen, die zur stationären Behandlung führten, auf Herzglykoside zurückzuführen.

2.1 % aller Patienten (4 von 109), die ambulant Digitalis eingenommen hatten, wurden wegen Digitalisüberdosierung in verschiedene stationäre Einrichtungen aufgenommen.

Das verhältnismäßig häufige Auftreten von Angiulocytose nach Methimazol sollte Wissenschaft

und Industrie veranlassen, sich um die Entwicklung eines Thyreostatikums zu bemühen, das diese gefährliche Nebenwirkung ausschließt.

Ähnliche Überlegungen sollten auch beim Phenylbutazon, Nitrofurantoin und den oralen Kontrazeptiva angestellt werden. Auf jeden Fall wird der Arzt durch solche Daten erneut auf die Pflicht zum sorgfältigen Abwägen zwischen Nutzen und Risiko bei der Anwendung dieser Pharmaka hingewiesen.

Die vorgestellte Methode erlaubt auf jeden Fall annehmbare Schätzungen über Größenordnung und Problematik von schädlichen Arzneimittelwirkungen (116), die zur Krankenhausaufnahme führen. Bisher gibt es darüber in Deutschland keine Untersuchungen.

- 4.2. Die Frage, ob sich mit der Methode des "Intensive Drug Monitoring" Assoziationen zwischen der Daueranwendung von Arzneimitteln und Krankheiten finden lassen, kann mit der Überwachung von nur 555 Patienten nicht beantwortet werden. Die Bostoner Gruppe, die ein viel größe-

res Datenmaterial zur Verfügung hat, stellte aber beispielsweise in einer Untersuchung (52) die Möglichkeit einer positiven Assoziation zwischen der Einnahme reserpinhaltiger Antihypertensiva und der Entstehung von Brustkrebs fest. Eine daraufhin unternommene gezielte Untersuchung unseres Institutes (53) konnte diesen Verdacht allerdings nicht bestätigen.

Auf die Möglichkeit einer protektiven Wirkung bei der Entstehung von Herzinfarkten durch den Langzeitgebrauch von Acetylsalicylsäure, wie sie in vitro bereits von Wood (54) gezeigt wurde, wies die Boston Coll. Drug. Surv. Group. ebenfalls hin (55). Es könnten also mit dieser Methode auch günstige Effekte beim Langzeitgebrauch von Arzneimitteln aufgedeckt werden.

Aus den letzten 50 Jahren gibt es genügend Beispiele dafür, daß chronischer Medikamentengebrauch zu schweren Krankheiten mit zum Teil tödlichem Ausgang führen kann. Denkbar wäre es, daß bei Anwendung dieser Methode durch die Angaben über den Langzeitgebrauch von Arzneimit-

teln in der Medikamentenanamnese (Medication History) und die klinischen Entlassungsdiagnosen auf dem "Discharge sheet" Zusammenhänge wie interstitielle Nephritis und Phenacetinabusus (56 - 60), pulmonale Hypertonie durch den Appetitzügler Aminorex (61 - 63), aplastische Anämien infolge von Chloromycetintherapie (64 - 73), thalidomidinduzierte Phokomelien (74 - 75) oder der plötzliche Anstieg von Todesfällen vor allem bei jungen Asthmapatienten infolge Anwendung eines gegenüber der Norm fünf-fach höher dosierten bronchodilatierenden Dosieraerosols (76 - 78) mit großer Wahrscheinlichkeit identifiziert, vor allem eher erkannt worden wären.

Die durch Phenacetin ausgelösten Nierenschäden stellen ein besonders anschauliches Beispiel dafür dar, wie bei Kenntnis von Arzneimittelanamnese und klinischer Diagnose positive Assoziationen aufgedeckt werden können. Mit steigender Menge zugeführten Phenacetins, d.h. bei Langzeitgebrauch, steigt auch die Zahl der Nierenschäden immer mehr an. Bei einer absolut zuge-

führten Menge Phenacetin von 10 bis 29 kg beträgt der Anteil der Nierenschäden bereits 75 % (56 - 57).

Auch bei plötzlich vermehrt auftretenden seltenen Krankheiten wie pulmonaler Hypertonie, aplastischer Anämie oder seltenen Mißbildungen wie Phokomelien wäre man den Ursachen mit der Methode des "Intensive Drug Monitoring" schneller auf die Spur gekommen, denn diese schweren Zwischenfälle waren alle arzneimittelinduziert. Voraussetzung wäre allerdings gewesen, daß entweder bei Routineabfragen über mögliche Zusammenhänge zwischen Langzeittherapie und Krankheiten oder zum Zeitpunkt des Auftretens des Verdacht arzneimittelinduzierter Krankheiten entsprechende Datensammlungen vorhanden gewesen wären.

- 4.3. Die Angaben über die Häufigkeit von Arzneimittelnebenwirkungen bei akuter Anwendung im Krankenhaus schwanken erheblich. Wie aus Tabelle 16 hervorgeht, liegen sie zwischen 1 bis 28 %. Beeinflußt wird die Nebenwirkungsquote durch die Art der Erfassung und durch die unterschied-

liche Definition der Nebenwirkung. Andere Faktoren, welche die Häufigkeit von Nebenwirkungen beeinflussen, sind die Zusammensetzung des Patientengutes, die Schwere der Krankheit, die Zahl der Verordneten Medikamente, das Alter der Patienten und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes.

Daß die Nebenwirkungsrate in der Untersuchung von Mac Donald und Mac Kay (82) so niedrig ist, liegt beispielsweise daran, daß bei dieser Untersuchung die Mithilfe vieler Ärzte notwendig war, die zu wenig motiviert waren, sodaß viele Nebenwirkungen nicht erfaßt wurden.

Bei den meisten Untersuchungen liegen die Nebenwirkungsraten zwischen 10 bis 20 %. Hinsichtlich der angewendeten Methode und der Definition der Nebenwirkung ist die vorliegende Untersuchung am ehesten mit der Bostoner Methode zu vergleichen. Daß die Zahl der festgestellten Nebenwirkungen bei uns nur halb so groß wie bei den Bostoner Erhebungen war, ist vermutlich damit zu erklären, daß unsere Schwestern anfangs

manche schwer feststellbare Nebenwirkung nicht als solche erkannt haben.

4.4. Daß die Angaben über die therapeutische Wirksamkeit durch Arzt und Patient aufschlußreich und verwertbar sind, wurde in Testuntersuchungen der Bostoner Gruppe bestätigt (29, 31). So wurde die Wirksamkeit von Vitaminpräparaten, die zur allgemeinen Kräftigung verordnet wurden, in 82 % der Fälle als "Nicht zu beurteilen", die Wirksamkeit von Herzglykosiden dagegen nur in 3 % der Fälle als "Nicht zu beurteilen" eingestuft. Bei unwissentlicher Anordnung bei der Verordnung von Schlafmitteln zeigte sich, daß Placebos in 30 % und Barbiturate in etwas mehr als 70 % der Fälle als wirksam angegeben wurden. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen überwachten Studien sehr gut überein.

Die Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit von Arzneimitteln gewinnt noch aus anderen Gründen an Bedeutung. Es gibt nämlich Wirkungsunterschiede, deren Ursache nicht beim Patienten zu suchen ist, sondern an dem Anteil des an den Wirkort gelangenden Arznei-

mittels, der sogenannten "Bioavailability" liegt (83 - 85, 86 - 88). Dabei gibt es nicht nur Wirkungsunterschiede zwischen Arzneimitteln gleichen Wirkstoffinhalts (89) , sondern sogar zwischen verschiedenen Arzneimittelchargen ein- und desselben Herstellers (90). Besonders große Unterschiede hinsichtlich der Bioverfügbarkeit wurden für das Digoxin (89 - 90), Oxytetracyclin (91), Chloramphenicol (92) sowie für Acetylsalicylsäure, Diphenylhydantoin, Griseofulvin, Tolbutamid und Phenylbutazon ermittelt. Bei Abweichungen in der Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit zweier identischer Präparate wäre zu untersuchen, ob eine unterschiedliche Bioverfügbarkeit möglicherweise die Ursache für die ungleiche Wirksamkeitsbeurteilung ist, sofern ausgeschlossen werden kann, daß andere Mechanismen für den Unterschied in der therapeutischen Wirksamkeit als Ursache in Frage kommen.

Die Angaben, wie häufig ein Arzneimittel als wirksam beurteilt wurde, zusammen mit der Ne-

benwirkungsrate erlauben eine Abschätzung des Nutzen-Risiko-Faktors für jedes angewendete Arzneimittel (Tab.6). Erst die Kenntnis dieser beiden Größen ermöglicht es dem Arzt, den therapeutischen Nutzen gegen das zu erwartende Risiko nicht erwünschter Arzneimittelleffekte abzuwägen, d.h. eine rationale Arzneitherapie zu betreiben.

Wenn, wie im Falle des Ampicillins (Tab.6), der therapeutisch gewünschte Effekt nur bei 80 % der behandelten Patienten eintrat, gleichzeitig aber 10 % unerwünschte Effekte registriert wurden, ist zu untersuchen, wie das Verhältnis von 80 % Therapieerfolgen bei einer 10 %-igen Nebenwirkungsquote zugunsten eines höheren Therapieerfolges möglichst bei gleichzeitiger Senkung der unerwünschten Reaktionen verschoben werden kann.

- 4.5. Insgesamt wurden 105 "Besondere Vorkommnisse" (events), die sich während des Krankenhausaufenthalts ereignet hatten, aufgezeichnet. Am häufigsten wurden Fieber (63 mal) gefolgt von Infektionen (19 mal), Harnsäureanstieg (4 mal),

Thrombophlebitis (4 mal) und jeweils 3 mal Leukopenien, gastrointestinale Blutungen sowie drei plötzliche Todesfälle registriert. Je einmal wurden Pericarditis, Transaminasenanstieg, Schwerhörigkeit, Psychose, Hypercalcämie und Darmblutung notiert. Dieses Erfassen besonderer Ereignisse stellt einen ganz anderen Weg zum Auffinden unerwarteter Nebenwirkungen und schwerwiegender Schädigungen dar. Nicht von einem Arzneimittel, sondern von einem bestimmten Vorkommnis ausgehend wird ohne Voreingenommenheit geprüft, ob überhaupt ein Arzneimittel und gegebenenfalls welches für das Auftreten eines beobachteten Ereignisses verantwortlich ist. Mit dieser Methode wurde ermittelt, daß intravenös verabreichte Ethacrynsäure die Ursache gastrointestinaler Blutungen sein kann (41), mit welcher Häufigkeit Acetylsalicylsäure und Gentamycin zu Schwerhörigkeit führen und welche Patientengruppen besonders gefährdet sind, diese Nebenwirkung zu erleiden (45), welche Arzneimittel Krämpfe auslösen können (42) oder bei welchen Arzneimitteln

Anaphylaxien beobachtet wurden (44).

- 4.6. Tabelle 18 zeigt noch einmal die häufigsten Diagnosen. Bei einem Vergleich mit den Krankheitsgruppen von Erhebungen aus den USA und Schottland (Tab.19) ergeben sich vergleichbare Werte.

Bei einem Vergleich von Nebenwirkungsraten einzelner Arzneimittel (Tab.21) zeigt sich, daß die Nebenwirkungsrate von Ampicillin identisch mit der in den USA und Schottland ist. Dagegen ist sie beim Digoxin in den beiden Vergleichsländern doppelt so hoch. Andere Autoren geben sogar Nebenwirkungsraten von 7 bis 22 % an (93,94).

Beim Furosemid war die NW-Rate in den Vergleichsländern sogar viermal so hoch. Bei Stephany et al., die die Nebenwirkungshäufigkeit von Furosemid speziell untersuchten (25), lag die Nebenwirkungsrate immerhin bei 8 %. Diese Unterschiede mögen ihre Ursache darin haben, daß im Gegensatz zu Ampicillin, bei dem sich die Nebenwirkungen durch leicht zu erkennende Erscheinungen, nämlich an der Haut oder durch

Diarrhoen manifestieren, die Nebenwirkungen von Digoxin und Diuretika für einen Ungeübten nicht sofort zu erkennen sind und daher häufiger beim Erfassen entgingen. Beim Furosemid kommt hinzu, daß die häufigste Nebenwirkung dieses Diuretikums, die Hypokaliämie, in der Regel nur erkannt werden kann, wenn auch der Kaliumwert häufig bestimmt wird.

Beim Diazepam ist die Nebenwirkungsrate in den USA um den Faktor 5 höher als bei uns, während sie mit der von Schottland übereinstimmt.

Tabelle 22 zeigt einen Vergleich der in Deutschland, den USA und Schottland gewählten Antibiotika. In allen drei Ländern war Ampicillin das am häufigsten angewendete Antibiotikum, allerdings in Deutschland und Schottland häufiger als in den USA. In Deutschland waren Tetracycline gefolgt von Co-Trimoxazol die nächst häufigen Chemotherapeutika, während in Schottland Co-Trimoxazol an zweiter und die Tetracycline an dritter Stelle standen. In den USA ist dagegen der Verbrauch von Penicillinen viel höher. Das Kombinationspräparat Co-Trimoxazol

war zum Zeitpunkt der Erhebung in den USA noch nicht verfügbar.

Beim Vergleich der Häufigkeit von Arzneimittelanwendungen bei Männern und Frauen (Tab.23) ergaben sich einige interessante Unterschiede. Während sich bei den meisten Arzneimittelanwendungen keine Unterschiede ergaben, bei den am häufigsten angewendeten Mitteln wie dem Digoxin die Geschlechtsverteilung sich sogar genau widerspiegelt, wurden Frauen doppelt so häufig mit Abführmitteln behandelt wie Männer. Bei der Überprüfung der Frauen mit Laxantienmedikation ergab sich, daß diese Frauen auch viel häufiger Kalium zur Substitution erhalten hatten. Während Abführmittel als diejenigen Medikamente, die außerhalb des Krankenhauses, d.h. von sonst gesunden Menschen häufig gebraucht werden, nur selten zu Symptomen führen, die Krankheitswert haben oder einer Therapie bedürfen, kann wiederholter Laxantiengebrauch beim vorgeschädigten, d.h. kranken Menschen zu Erscheinungen führen, die nicht nur eindeutig Krankheitswert haben, sondern sogar einer speziellen

Therapie bedürfen. In diesem Zusammenhang kann möglicherweise auch die doppelt so häufige Anwendung intravenöser Infusionen bei Frauen gesehen werden. Infolge des durch die Laxantien induzierten Wasserverlustes mußte auch entsprechend mehr Flüssigkeit substituiert werden.

Ein anderer Unterschied ergab sich bei den Analgetikaanwendungen. Während Frauen insgesamt nur etwa 10 % mehr Analgetika verordnet erhielten, war die Anwendung von Spasmo-Cibalg^R doppelt so hoch. Ob Frauen die Arzneiform "Suppositorien" bevorzugen oder ob bei Frauen Schmerzmittel bei Indikationen angewendet wurden, die häufig mit Übelkeit und Erbrechen einhergehen (Gallenwegserkrankungen), bleibt einer späteren Untersuchung vorbehalten.

- 4.7. Einer der wesentlichsten Gründe für die Anwendung des "Intensive Drug Monitoring" ist es, herauszufinden, wodurch bestimmte Schädlichkeiten zustandekommen oder überproportional

häufig auftreten.

Die vorliegende Untersuchung zeigt (Tab.13), daß die Nebenwirkungsrate von Digoxin entscheidend davon abhängt, mit welchem Diuretikum das Herzglykosid gleichzeitig verabreicht wird. Bei der Kombination von Digoxin mit Furosemid war sie um den Faktor 7 gegenüber der Kombination Digoxin + Mefrusid erhöht. Schon Hurwitz und Wade (6) hatten gezeigt, daß Digoxin zusammen mit Furosemid eine doppelt so hohe NW-Rate hat wie Digoxin allein. Diese Feststellung wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bestätigt. Demnach kann die Wahl des Diuretikums bei gleichzeitiger Gabe von Herzglykosiden entscheidend für das Auftreten oder Vermeiden von Nebenwirkungen bei der Therapie mit Digitalis sein. Auf Grund der bisherigen Ergebnisse, die noch einer Bestätigung an einem größeren Kollektiv bedürfen, ist bei gleichzeitiger Gabe eines Herzglykosids mit einem Diuretikum dem Mefrusid der Vorzug vor dem Furosemid zu geben.

5.

Zusammenfassung

Es wurde ein Verfahren zur Arzneimittelüberwachung nach der Zulassung untersucht. Es konnte gezeigt werden, daß das "Intensive Drug Monitoring" nach dem Modell des BCDSP auf Innere Abteilungen einer deutschen Universitätsklinik übertragbar ist.

Zu den personellen Voraussetzungen gehören speziell ausgebildete Schwestern, welche die Erhebungen durchführen, und ein klinischer Pharmakologe für die Fachaufsicht über die "monitoring nurses". Ferner ist eine Datenerfasserin (key punching girl) erforderlich, welche die Daten von den Originalbelegen auf Magnetbänder überträgt und damit in maschinenlesbare Form bringt. Für die komputergerechte Aufbereitung der erfaßten Daten, die Überwachung der vorhandenen sowie die Entwicklung weiterer Auswerteprogramme, die Aktualisierung der Systemwörterbücher (Arznei-, Diagnosen-, Nebenwirkungswörterbücher), für die Pflege der Prüf- und Änderungsprogramme und

die Betreuung der Hauptdateien ist ein Informatiker mit einem hohen Stand an Kenntnissen in der elektronischen Datenverarbeitung notwendig. Schließlich bedarf es zur Analyse und Interpretation der gesammelten Daten der Mitarbeit eines medizinischen Statistikers sowie eines erfahrenen Epidemiologen.

Der Anschluß an ein Rechenzentrum mit der notwendigen maschinellen Ausstattung und Rechenzeit ist unentbehrlich.

Mit dem vorgestellten System ist es möglich, von Patienten sowohl die ambulante und die Arzneitherapie während des stationären Aufenthaltes als auch weitere klinisch relevante Daten zu erfassen. Daraus ergeben sich folgende Möglichkeiten:

1. Aufschluß über schädliche Arzneimittel-effekte bei der Kurzzeitanwendung im Krankenhaus,
2. Wirksamkeitsbeurteilungen,
3. Nutzen-Risiko-Abschätzung bei der Arzneitherapie,

4. mit Hilfe der erfaßten "events" ereignisorientierte Fahndung nach Nebenwirkungen,
5. durch das Verbinden klinischer Daten untereinander (Record Linkage), z.B. Verknüpfen der Medikamentenanamnese mit den Entlassungsdiagnosen, Kenntnis von etwaigen schädlichen oder nützlichen Langzeiteffekten von Arzneimitteln zu erhalten,
6. etwaige Veränderungen in der Wirksamkeit durch mehrere gleichzeitig verabreichte Arzneimittel zu erfahren,
7. Wirksamkeitsunterschiede durch unterschiedliche Bioverfügbarkeit festzustellen,
8. Arzneimittelanwendungen und Nebenwirkungsraten mit denen anderer Länder zu vergleichen,
9. zu erforschen, ob Todesfälle mittelbar oder unmittelbar auf Arzneimittel zurückzuführen sind.

BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAM
DEGLIN UNIVERSITY

VITAL STATISTICS

Patient Name

Hospital No. **34**Patient No. **1**Date Adm. **7**Ward: **1**Race: 1. ☐ Cauc. 2. ☐ Negro 3. ☐ Other 9. ☐ UnkMar. Orig.: Father **1** Mother **1** Relig. at Birth **1** Sex 1. ☐ M 2. ☐ FBirth Date **1/1/48** Birthplace **MA** Soc. Sec. **123456789** HI **1234** WI **1234**Age **25** Marital Status **1** 2 **2** 3 **3** 4 **4** 5 **5** 9 **9** Pregnancy ☐ Liveborn ☐ 1. ☐ Premenopausal 2. ☐ Postmenopausal 3. ☐ Artificial Menopause 9. ☐ Unk

Admission Diagnosis

Is present admission caused by an adverse reaction? 0 ☐ No 1 ☐ Yes 9 ☐ Unk

Specify

Allergies: 0 ☐ None 1. ☐ Hayfever 2. ☐ Hives 3. ☐ Asthma 4. ☐ Blood 5. ☐ Serum 6. ☐ Asthma/Hayfever *7 ☐ Comb. 8. ☐ Asthma/Hives 9. ☐ UnkPrevious Drug Reaction: 0 ☐ No 1. ☐ Yes 9. ☐ UnkPrevious Radiotherapy: 0 ☐ No 1. ☐ Yes 9. ☐ Unk

Specify

Tobacco
0 ☐ Never
1 ☐ Currently not > 1 yr.
2 ☐ Yes
9 ☐ Unknown

DURATION		TYPE		AMOUNT (Cigarettes)	
1	Less than 1 yr.	1	Cigarettes	1	Appx 10/day
2	Between 1-4 yrs	2	Pipe	2	Appx 1 pk./day
3	Between 5-9 yrs	3	Cigar	3	Appx 2 pk./day
4	Between 10-19 yrs	4	Mixture	4	Appx 3+ pk./day
5	More than 20 yrs	9	Unknown	5	Variable
9	Unknown	9	Unknown	9	Unknown

Alcohol Do you drink Alcohol?

0 ☐ Never
1 ☐ Currently not > 1 yr
2 ☐ Yes
9 ☐ Unknown

DURATION		TYPE		FREQUENCY		AMOUNT	
1	0-1 yr	1	Beer/Ale	1	Occ	1	< 2/day
2	< 5 yrs	2	Wine	2	Daily	2	2-5
3	> 5 yrs	3	Liquor	3	Binge	3	> 5/day
4	Unknown	4	Mixed	4	Variable	4	Variable
9	Unknown	9	Unknown	9	Unknown	9	Unknown

Coffee: Do you drink daily? 0 ☐ 1 ☐ < 2 cups 2 ☐ 2-5 cups 3 ☐ > 5 cups 9 ☐ UnkTea: Do you drink daily? 0 ☐ 1 ☐ < 2 cups 2 ☐ 2-5 cups 3 ☐ > 5 cups 9 ☐ UnkArtificial Sweeteners: (Saccharin, Cyclamate) Pills per day **1** Duration: 0 ☐ 0-1 yr 1. ☐ 1-3 yr 2. ☐ > 3 yrDiet Drinks Bottles per day **1** Duration: 0 ☐ 0-1 yr 1. ☐ 1-3 yr 2. ☐ > 3 yrCard No **1**BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAM
DEGLIN UNIVERSITY

Medication History

(within 1 month prior to this admission)

Hospital Number **34**PATIENT NO. **1**ADM. DATE **7**

NAME:

Drug Name	Code #	Freq	Dura- tion	Code	Drug Name	Code #	Freq	Dura- tion	Code
Headache				01					01
Fern				02					02
Cold Medication				03					03
Sleeping Pills				04					04
Oral Contraceptives (reg of paradiol and IUD)				05					05
Trans / Mood Elevator				06					06
Diet Pills				07					07
Laxatives				08					08
Hear Pills				09					09
Blood Pressure				10					10
Anticoagulants (Blood Thinner)				11					11
Diuretics				12					12
Asthma				13					13
Allergies				14					14
Anti-Microbials				15					15
Thyroid				16					16
Stomach				17					17
Blood Toxics				18					18
Seizure Pills				19					19
Vitamins				20					20
Antinausea				21					21
Anticid/ Antispasmodic				22					22
Insulin Treatment				23					23
Quinments				24					24
Lozoms				25					25
Other				26					26
Anti-Tumor				27					27

Medication Code History

Freq (Periods of)

1 = < 3 Mos

2 = 3-12 Mos

3 = 1-2 Yrs

4 = 2-4 Yrs

5 = 4-6 Yrs

6 = > 6 Yrs

9 = Unknown

Dura-
tion

1 = < 3 Mos

2 = 3-12 Mos

3 = 1-2 Yrs

4 = 2-4 Yrs

5 = 4-6 Yrs

6 = > 6 Yrs

9 = Unknown

Any drug name unknown -- use code for drug group with 99 for last two columns, i.e. antibiotic 037-99

Routine: Regular use of the same medication on a scheduled basis. e.g. Daily, weekly or monthly

DRUG STARTING - DRUG STOPPING

NY 104570

[illegible]

INDICATION

- [illegible]

HANSON PRINTING COMPANY, INC. - BROCKTON, MASSACHUSETTS
P. 10001

BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAM
BELNAP UNIVERSITY
Adverse Reaction Sheet

Patient Name _____ Age _____ Diagnosis _____

Hospital No. **34** Patient Number

Describe adverse reaction in detail _____

2. Date of Onset No. of Days From Onset
3. Date Diagnosed
4. Date Reported
5. Date Investigated
6. Drug
- Dosage _____ Route _____
- Instructions _____ Date Started _____
7. Was drug order discontinued because of adverse reaction?
0 ☐ No 1 ☐ Yes
8. Date discontinued
9. Was case investigated?
0 ☐ No 1 ☐ Yes

INVESTIGATION

1. ONSET OF REACTION

- 1 ☐ Gradual
2 ☐ Sudden
9 ☐ Unknown

2. SEVERITY OF REACTION

- 1 ☐ Major
2 ☐ Moderate
3 ☐ Minor
9 ☐ Unknown

3. TYPE OF REACTION

- 1 ☐ Functional
2 ☐ Biochemical
3 ☐ Structural
4 ☐ Combination
9 ☐ Unknown

4. SITE OF REACTION

- 01 ☐ Cutaneous
02 ☐ Neurological
03 ☐ Psychiatric
04 ☐ Gastrointestinal
05 ☐ Renal
06 ☐ Hematologic
07 ☐ Endocrine
08 ☐ Metabolic
09 ☐ Cardiovascular
10 ☐ Generalized
11 ☐ Other (Specify) _____

- 12 ☐ Combination
99 ☐ Unknown

5. REACTION WAS DUE TO

- 06 ☐ Drug interaction
08 ☐ Other
12 ☐ Accidental exposure
99 ☐ Unknown

Results of Diagnostic Studies

Rx for Adverse Reaction

6. HAS PATIENT BEEN EXPOSED TO SUSPECTED DRUG BEFORE?

- 0 ☐ No
1 ☐ Yes
9 ☐ Unknown

7. HOW LONG DID ADVERSE REACTION LAST?

- 1 ☐ Less than one day
2 ☐ Less than one week
3 ☐ More than one week
9 ☐ Unknown

8. MORBIDITY

- 1 ☐ Major
2 ☐ Moderate
3 ☐ Minor
9 ☐ Unknown

9. WAS REACTION LIFE THREATENING?

- 1 ☐ No
2 ☐ Yes
9 ☐ Unknown

10. HOSPITALIZATION INCREASED?

- 0 ☐ No
1 ☐ Yes
9 ☐ Unknown

11. ATTENDING PHYSICIAN'S FINAL IMPRESSION

- 1 ☐ Definite
2 ☐ Probable
3 ☐ Doubtful
4 ☐ Do not know
9 ☐ Unknown

12. INVESTIGATOR'S FINAL IMPRESSION

- 1 ☐ Definite
2 ☐ Probable
3 ☐ Doubtful
4 ☐ Do not know
9 ☐ Unknown

13. OUTCOME OF CASE

- 1 ☐ Recovered without sequelae
2 ☐ Recovered with permanent sequelae (Specify) _____
3 ☐ Died from adverse reaction
4 ☐ Died but not from adverse reaction
5 ☐ Recovered with transient sequelae
9 ☐ Unknown

14. ADVERSE EFFECTS

15. GUARD NO

16. DRUG SHEET NO

17. LIFE THREATENING/DEATH

HANSON PRINTING COMPANY, INC. - BROCKTON, MASSACHUSETTS
P 10001

BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAM

BENJAMIN UNIVERSITY

Discharge Sheet

Hospital
Number

34

Patient No.

Adm. Date

7

Patient Name:

FIRST NAME M. I. LAST NAME

Date of Discharge from study:

7

No Days

7

Date of Discharge from hospital:

RESULTS OF PRESENT ADMISSION:

1. ☐ Death (date) _____ Autopsy: ☐ Yes ☐ No
2. ☐ Home
3. ☐ Transfer within hospital
4. ☐ Transfer to another hospital
5. ☐ Nursing home
6. ☐ Administrative discharge

Did an adverse reaction to drug(s) occur with this patient?

Q. ☐ No1. ☐ Yes

ADMISSION LAB. DATA:

BLOOD: GROUP 1 ☐ A 2 ☐ B 3 ☐ AB 4 ☐ O 9 ☐ UNK. R.H. 0 ☐ Neg. 1. ☐ Pos. 9. ☐ Unknown

HGB

Diff.:

P.

URINE:

S.G.

HCT

L.

pH

BUN

M

Protein

S.P.

B.

Sugar

WBC

E.

Sediment

Did any of the following occur during the period of surveillance?

- 01 ☐ Death
- 02 ☐ Thrombophlebitis
- 03 ☐ Pericarditis
- 04 ☐ Peptic ulceration
- 05 ☐ G.I. Bleeding
- 06 ☐ Int. Obstruction
- 07 ☐ Hepatitis
- 08 ☐ Nephritis
- 09 ☐ Nephrosis
- 10 ☐ Psychosis

DATES

- 11 ☐ Pulmonary embolus
- 12 ☐ Fever
- 13 ☐ Jaundice
- 14 ☐ Infection
- 15 ☐ Hypocalcemia (significant)
- 16 ☐ Hypercalcemia (significant)
- 17 ☐ Uric acid elevation (significant)
- 18 ☐ Leukopenia (clin. significant)
- 19 ☐ Disturbed liver enzymes
- 20 ☐ Sudden Death
- 21 ☐ Convulsions

DATES

Discharge Diagnosis

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____

8

9

Abb. 6

HANSON PRINTING COMPANY INC. • BROCKTON, MASSACHUSETTS
P 78867

BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAM

BERLIN UNIVERSITY

ADMISSION LABORATORY DATA

HOSPITAL
NUMBER

PATIENT
NUMBER

DATE
OF ADMISSION

NAME _____

	UNITS	
1. TOTAL PROTEIN		gm. %
2. ALBUMIN		gm. %
3. TOTAL BILIRUBIN		mg. %
4. DIRECT BILIRUBIN		mg. %
5. SODIUM		meq. /l
6. POTASSIUM		meq. /l
7. CHLORIDE		meq. /l
8. CO ₂		meq. /l
9. CREATININE		mg. %
10. URIC ACID		mg. %
11. GLUCOSE		mg. %
12. CHOLESTEROL		mg. %
13. ALKALINE PHOS.		Units
14. SGOT *		Units
15. CALCIUM *		mg. %
16. PHOSPHORUS *		mg. %
17. G S P D		1 NORMAL 2 UNDET 3 DEFICIENT 9 UNKNOWN

*A correction factor is applied to these tests
when appropriate during updating

ALL BLOOD WORK MUST BE DRAWN WITHIN 48 hrs.

Card No.

Abbildung 7

Code-Nummern für lebensbedrohliche oder
tödliche Arzneimittelkomplikationen
(Feld 17 des Nebenwirkungsbogens in Abb.4)

- | | |
|----|--|
| 01 | Hyperkaliämie |
| 02 | Überwässerung |
| 03 | Arrhythmien |
| 04 | Wasser-und/oder Elektrolytverluste |
| 05 | Hypotonie |
| 06 | Zentralnervöse Depression |
| 07 | Blutungen |
| 08 | Knochenmarksdepression |
| 09 | Nierenversagen |
| 10 | Arzneimittelinduzierte Superinfektion |
| 11 | Leberversagen |
| 12 | Kortikosteroid-Komplikationen |
| 13 | Anaphylaxie |
| 14 | Hypoglykämie mit Komplikationen |
| 15 | Andere Komplikationen, näher zu bezeichnen |
| 16 | Unbekannt |
| 17 | Herzstillstand |
| 18 | Atemdepression |
| 99 | Nicht ausgefüllt |

GASTRO-INTESTINAL

- 121 Anorexia
126 Ascites
114 Constipation
117 Cramps
113 Diarrhea
118 Dry mouth
122 Flatulence / Distention
121 Heartburn
115 Indigestion
126 Jaundice
126 Malabsorption
111 Nausea
127 Paralytic ileus
119 Stomatitis
112 Vomiting

DERMATOLOGIC

- 136 Alopecia
133 Hives
134 Hot Flashes
132 Itchiness
135 Perspiration
137 Photosensitivity
131 Rash
- RESPIRATORY**
146 Aspiration
141 Bronchospasm
145 Dyspnea
142 Nasal congestion
143 Respiratory alkalosis
143 Respiratory depression

CNS - NEUROLOGICAL

- 175 Asterix
174 Convulsions - seizures
173 Disorientation / confusion
156 Drowsiness
156 Extrapyramidal
159 Headache
181 Hyperactivity
162 Imbalance
173 Insomnia
156 Neuritis / neuropathy
178 Nyctalgus
168 Pain
169 Parasthesia
179 Speech difficulty
171 Tinnitus
172 Vertigo

PSYCHIATRIC

- 151 Addiction
177 Agitation
152 Anxiety
153 Bizarre feelings
154 Depression
157 Fatigue
175 Hallucinations
164 Malaise
185 Nervousness
167 Nightmares
176 Psychosis

CARDIOVASCULAR

- 181 Angina
182 Arrhythmias
191 Cardiac arrest
183 C. H. F.
193 Coma
184 Heart block
185 Hypertension
186 Hypotension
187 Palpitations
190 Pulmonary edema
188 Shock
189 Syncope
194 Tachycardia
192 Vasculitis

GENITO-URINARY

- 211 Ring B. U. N.
213 Voiding difficulties
214 Proteinuria
215 Glycosuria
216 Oliguria/anuria
- SEX**
221 Breast symptoms
222 Lido disorders
223 Menstrual bon.

LIVER

- 201 Altered liver funct. test
202 Hepatitis
203 Hepatic coma

METABOLIC

- 242 Androgen complications
241 Creatinine
244 Corticoid complications
262 Hyperglycemia
263 Hypoglycemia
264 Metabolic acidosis
266 Metabolic alkalosis
267 Thyroid enlargement
265 Uric Acid

MISCELLANEOUS

- 241 Anaphylaxis
243 Arthralgia
253 Chills
254 Dehydration
245 Drug related infection
246 Drug fever
256 Exacerbation of primary complaint
252 Fluid retention
248 Hematoma
248 Myalgia
255 Phlebitis
251 Sclerotic level
251 Serum sickness
258 Weight loss
911 Other

Specify

PSYCHIATRIC CODE

- 314 Urinary Incontinence
352 Paradoxical Reaction
375 Akinesia
376 Parkinsonism
377 Akathisia
378 Dystonia

Specify

HEMORRHAGE

- 281 Echinomias
282 Epistaxis
125 Hematemesis
283 Hematuria
212 Hemorrhage
124 Menstruation
284 Intracranial Hemorrhage
287 Petechiae
285 Pulmonary Hemorrhage
286 Other

Specify

ELECTROLYTE DISTURBANCE

- 291 Hypercalcemia
292 Hypocalcemia
293 Hypokalemia
294 Hypomagnesemia
295 Hyponatremia
296 Hypophosphatemia

Specify

UNIT CODE

- | | | |
|------------|--------------------|---------------|
| 01 Ampule | 10 Gram | 19 Teaspoon |
| 02 Bottle | 11 Jigger | 20 Teaspoon |
| 03 Can | 12 Milliequivalent | 21 Unit |
| 04 Capful | 13 Milligrams | 22 Micrometer |
| 05 Capsule | 14 Milliliter | 23 Glass |
| 06 cc | 15 Ounce | 24 Microgram |
| 07 Dram | 16 Pint | 25 Microcurie |
| 08 Drop | 17 Suppository | 99 Unknown |
| 09 Grain | 18 Tablet | |

01[illegible]

SUDDEN DEATH

Abb. 9

Tabelle 1

Die am häufigsten angewendeten Arzneimittel

	n (Patienten)	relative % (555=100)
Digoxin	271	48.8
Diazepam	264	47.5
Dipyron	188	33.8
Abführmittel	176	31.7
Nitrazepam	146	26.3
Promethazin	128	23.0
Ampicillin und Amoxicillin	112	20.2
Furosemid	109	19.6
Mefrusid	94	16.9
Kalium jodatum	89	16.0
Prednisolon	87	15.6
Spironolacton	80	14.4
Atropin	71	12.7
Tilidin	69	12.4
Doxycyclin	65	11.7
Gelusil Lac ^R	61	10.9
Spasmo-Cibalgina Supp. ^R	54	9.7
Kalinor Brause ^R	54	9.7
Pethidin	54	9.7
Baralgin ^R	50	9.0

Tabelle 2

Arzneimittel in den letzten 4 Wochen vor Aufnahme ins Krankenhaus
(n=Zahl)

	n	relative % (555=100)	Daueranwendung n	%
Herzmittel	237	42.7	189	79.7
Schmerzmittel	122	22.0	9	7.4
Schlafmittel und Tranquilantien	119	21.4	26	2.2
Diuretika	77	13.9	55	71.5
Hochdruckmittel	69	12.4	47	68.1
Kontrazeptiva	30 (n=289)	10.4	30	100.0
Abführmittel	57	10.3	12	21.0
Antidiabetika	51	9.2	49	96.0
Antibiotika	46	8.3	21	45.6
NNR-Steroide	40	7.2	23	57.7
Antecida/Spasmolyt.	34	6.1	6	17.6
Asthmamedikel	33	5.9	14	42.4
Antikoagulantien	15	2.7	10	66.6
Cytostatika	15	2.7	10	66.6
Schilddrüsenpräp.	12	2.2	10	83.3
Grippemittel	10	1.8	0	0

Tabelle 3

Vergleich zwischen der Verwendung verschiedener Arzneimittel im Krankenhaus und vor Krankenhausaufnahme.
(% bezogen auf die Gesamtzahl der Pat. zu jeder Gruppe)

Analgetika

	im Krankenhaus		vor Krankenhausaufnahme	
	n	%	n	%
Dipyrone	188	37	15	12
Tilidin	69	14	4	3
Phenylbutazon u. Oxyphenylbutazon	21	4	14	11
Indometazin	16	3	12	10
Acetylsalicylsäure	17	3	15	12
Aminophenazon	4	1	1	1
Kombinationspräparate	187	37	62	51

Beruhigungs- und Schlafmittel

Diazepam	265	53	52	60
Nitrazepam	146	29	4	5
Baldrian	47	10	6	7
Barbiturate	29	6	2	2
Chloralhydrat	6	1	-	-
Piperidion	4	1	-	-
Oxazepam	-	-	14	16
Andere	-	-	8	9

Diuretika

Furosemid	109	38	32	27
Mefrusid	94	32	27	23
Spironolacton	80	28	48	41
Andere	5	2	10	9

Antidiabetika

Insulin	44	40	17	24
Glibenclamid	24	22	21	29
Tolbutamid	16	15	12	17
Buformin	20	18	11	15
Phenformin	6	5	11	15

Glucokortikoide

Prednisolon	87	85	25	72
Prednison	5	5	4	11
Hydrokortison	3	2	2	6
Dexamethason	2	2	1	3

Fortsetzung Tabelle 3

	im Krankenhaus		vor Krankenhausaufn.	
	n	%	n	%
<u>Antihypertensiva</u>				
Methyldopa	37	51	12	26
Reserpin	11	15	1	2
Clonidin	6	8	3	6
Kombinationspräparate				
Adelphan-Esidrix	14	19	6	13
Adelphan	4	6	3	6
Modenol	1	1	11	24
Briserin	-	-	10	22
<u>Chemotherapeutika</u>				
Ampicillin und				
Amoxicillin	112	44	7	17
Tetracycline	68	26	7	17
Co-Trimoxazol	25	10	15	36
Gentamicin	16	6	-	-
Penicillin G und				
Oral-Penicilline	13	5	4	10
Neomycin	8	3	1	2
Cephalosporine	6	2	1	2
Chloramphenicol	4	2	1	2
Staphylokokkenpenicillin	3	1	-	-
Streptomycin	1	-	1	2
Nitrofurantoin	1	-	5	12
<u>Herzwirksame Glykoside</u>				
Digoxin und Derivate	290	98	181	91
Digitoxin	6	2	11	6
Lanatosid C	-	-	4	2
Strophantin	-	-	2	1

Tabelle 4

Indikationen für einige häufig angewendete Arzneimittel
(n=Patienten)

<u>Arzneimittel</u>	<u>Indikationen</u>	<u>n</u>
Digoxin	Herzinsuffizienz	260
	Operationsvorbereitung	11
Diazepam	Schlaflosigkeit	143
	Vorbereitung für diagn. Maßnahmen	82
	Ängstliche Verstimmtheit	13
	Depressive Verstimmung	8
	keine Angabe(Aufnahme)	18
Nitrazepam	Schlaflosigkeit	146
Promethazin	Schlaflosigkeit	88
	Ängstliche Verstimmung	11
	Vorbereitung für diagn. Maßnahmen	8
	keine Angabe(Aufnahme)	19
Ampicillin und Amoxicillin	Infektionen	93
	unklares Fieber bei Infektionsverdacht	7
	Infektionsprophylaxe	5
	keine Angabe(Aufnahme)	7
Dipyron	Schmerzen	115
	Fiebersenkung	51
	keine Angabe(Aufnahme)	22
Pethidin	präoperative Gabe	32
	Schmerzen	17
	keine Angabe(Aufnahme)	5
Furosemid	Herzinsuffizienz	63
	diagn.Maßnahme(Blasenpunkt.)	15
	Leberzirrhose	6
	keine Angabe(Aufnahme)	25
Mefrusid	Herzinsuffizienz	57
	Hypertonie	25
	Leberzirrhose	4
	keine Angabe(Aufnahme)	8
Spironolacton	Herzinsuffizienz	60
	Leberzirrhose	9
	keine Angabe(Aufnahme)	8

Tabelle 5

Die häufigsten medikamentös behandelten Symptome
und Krankheitsgruppen

	n (Patienten)	relative % (555=100)
Schlaflosigkeit	319	57.4
Herzinsuffizienz	273	49.2
Schmerzen	231	41.6
Vorbereitung für diagn.Maßnahm. inkl.präop.Medikation	188	33.9
Obstipation	176	31.7
Infektionen	165	29.7
Bronchitis	115	20.7
Elektrolytstörungen	98	17.6
Angst, Depression, Agitiertheit	93	16.7
Verdauungsstörungen	65	11.7
Diabetes mellitus	59	10.6
Fieber	58	10.4
Hypertonie	52	9.4
Übelkeit, Erbrechen	48	8.6
Dehydratation	44	7.9
Anämie	37	6.7
Thrombose	29	5.2
Tumorerkrankungen inkl. Leukosen	24	4.3
Husten	24	4.3
Hautkrankheiten	20	3.6
Hyperurikämie und Gicht	19	3.4
Lebererkrankungen	16	2.8
Arrhythmien	14	2.5
Schock	13	2.3
Appetitlosigkeit	11	2.0
Vitaminmangel	10	1.8
Andere	24	4.3

Tabelle 6

Tab.6

Wirksamkeit u. Nebenwirkungen in % (Zahl der behandelten Patienten)

	n =	Arzt:		Patient:		Abgesetzt, weil unwirksam	Nebenwirkungen:
		Ja:	Nein:	Ja:	Nein:		
Digoxin	(271)	98.4	1.6	97.8	2.2	0	6.6
Prednisolon	(87)	87.1	12.9	87.7	12.3	0	4.6
Doxycyclin	(65)	83.9	16.1	80.0	20.0	7.7	0
Ampicillin	(78)	78.9	21.1	74.1	25.9	7.7	10.2
Dolantin	(54)	91.4	8.6	89.3	10.7	1.9	0
Valoron	(69)	87.5	12.5	84.6	15.4	0	0
Spasmo-Cibalgin	(54)	87.0	13.0	86.4	13.6	3.7	0
Novalglin	(188)	86.3	13.7	85.1	14.9	1.6	0
Baralglin	(50)	75.8	24.2	75.8	24.2	2.0	0
Valium	(264)	87.7	12.3	84.3	15.7	3.0	1.1
Mogadan	(146)	84.4	15.6	81.1	17.9	2.1	0
Atosil	(128)	84.3	15.7	82.7	17.3	3.9	0.7
Aldactone	(80)	98.6	1.4	97.7	2.3	0	7.5
Lasix	(109)	96.3	3.7	100.0	0	0	2.8
Baycaron	(94)	93.0	7.0	92.7	7.7	0	1.0

Tabelle 7

Arzneimittel und Art der Nebenwirkungen
(in Klammer Häufigkeit des Auftretens)

Herzglykoside

Digoxin/Derivate Arrhythmien(9), Übelkeit(8), Überleitungsstörungen(6), Erbrechen(5), Appetitlosigkeit(4), Tachycardie, Verdauungsstörungen.

Diuretika

Spironolacton Hyperkaliämie(3), Erbrechen, Schmerzen, Hyponatriämie, Appetitlosigkeit, Myalgie.
Furosemid Hyponatriämie, Myalgie, Wadenschmerz.
Mefrusid Hypokaliämie

Sedativa und Psychopharmaka

Diazepam Schläfrigkeit(2), Schlaflosigkeit, Disorientiertheit
Nitrazepam Schläfrigkeit
Propallylonal Schläfrigkeit
Promethazin Schläfrigkeit
Neurocil Übelkeit, Schläfrigkeit
Maprotilin Mundtrockenheit, Schweißausbruch, Schwindel, Sehstörung
Imipramin Hypotonie

Antibiotika

Ampicillin und Amoxicillin Exanthem(11), Juckreiz(8), Flush(4), Diarrhoe(3)
Co-Trimoxazol Exanthem, Juckreiz
Penicillin G Leukopenie

Insulin

Hypoglykämie(8)

Cytostatika

Cytarabin Thrombozytopenie(2), Leukopenie, Stomatitis, Übelkeit, Erbrechen
Daunorubicin Erbrechen, Arzneimittelfieber
Cyclophosphamid Übelkeit, Erbrechen, Arzneimittelfieber

Antihypertensiva

a-Methyldopa Hypotonie(2), Schüttelfrost, Arzneimittelfieber
Clonidin Mundtrockenheit, Müdigkeit
Modenol^R Übelkeit, Schwindel

Fortsetzung Tabelle 7

Expektorantien

Kalium jodatum	Übelkeit(2), Erbrechen, Stomatitis, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Exanthem, Juckreiz, Verdauungsstörungen
----------------	---

NNR-Steroide

Prednisolon	Glukosurie(2), Cushing(2), Hyperglykämie, Kortisonakne
Fludrokortison	Dyspnoe, Hypertonie, Wasserretention

Andere Arzneimittel

Acetylsalicylsäure	Hörsturz, Übelkeit, Diarrhoe
Phenylbutazon	Thrombozytopenie, Epistaxis
Propranolol	Überleitungsstörungen
Practolol	Hypotonie
Pindolol	Arrhythmie, Hypotonie
Verapamil	Überleitungsstörungen
Chinidin	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
Isosorbitdinitrat	Kopfschmerzen(3)
Natriumiopodat	Übelkeit, Erbrechen, Schwindel
Cholestyramin	Übelkeit
Liquidepur ^R	Diarrhoe, Darmspasmen
Eisen	Erbrechen, Magenschmerzen
Blut	Schüttelfrost(2), Juckreiz(2) Hypotonie, Exanthem

Tabelle 8

Arten der aufgetretenen Nebenwirkungen
(Gesamtzahl der Nebenwirkungen=100 %)

	Häufigkeit	%
Übelkeit	18	11.0
Exanthem	14	8.6
Erbrechen	13	8.0
Juckreiz	12	7.4
Arrhythmien	10	6.1
Überleitungsstörungen	8	4.9
Hypoglykämie	8	4.9
Schmerzen	7	4.3
Schläfrigkeit	6	3.7
Hypotonie	6	3.7
Diarrhoe	5	3.0
Appetitlosigkeit	5.	3.0
Flush	4	2.5
Arzneimittelfieber	3	1.8
Schüttelfrost	3	1.8
Hyperkaliämie	3	1.8
Mundtrockenheit	3	1.8
Schwindel	3	1.8
Thrombozytopenie	3	1.8
Cushing Zeichen	2	1.2
Leukopenie	2	1.2
Myalgie	2	1.2
Hyponatriämie	2	1.2
Glukosurie	2	1.2
Stomatitis	2	1.2
Verdauungsstörung	2	1.2
Dyspnoe	1	0.6
Epistaxis	1	0.6
Hypokaliämie	1	0.6
Hyperglykämie	1	0.6
Wasserretention	1	0.6
Hörsturz	1	0.6
Sehstörung	1	0.6
Tachykardie	1	0.6
Hypertonie	1	0.6
Disorientiertheit	1	0.6
Schlaflosigkeit	1	0.6
Müdigkeit	1	0.6
Schweißausbruch	1	0.6
Darmkrampf	1	0.6
Kortisonakne	1	0.6

Tabelle 9

Von den Nebenwirkungen betroffene Systeme
(Gesamtzahl der Nebenwirkungen = 100 %)

	%
Magen-Darm-Trakt	28.9
Haut	19.9
Herz-Kreislauf	16.6
Nervensystem	12.2
Stoffwechsel	12.2
Blut	3.8
Gehör-und Gesichtssinn	1.3
Urogenitaltrakt	1.3
Andere	3.8

Tabelle 10

Häufigkeit der Nebenwirkungen nach Medikamentengruppen
(Gesamtzahl der Nebenwirkungen = 100 %)

	n	%
Herzglykoside	34	20.7
Antibiotika	29	17.7
Sedativa und Psychopharmaka	14	8.5
Diuretika	12	7.3
Zytostatika	11	6.7
Expektorantien(KJ)	9	5.5
NNR-Steroide	9	5.5
Insulin	8	4.9
Antihypertensiva	8	4.9
Andere	30	18.3

Tabelle 11

Krankenhauseinweisung wegen schädlicher Arzneimittelwirkungen

Nr.	Alter	Geschl.	Arzneimittel	Erscheinungen
1	85	♀	Digoxin	Herzrhythmusstörungen
2	80	♀		
3	75	♂		
4	66	♂		
5	66	♀	Methimazol	Agranulozytose
6	47	♀		
7	29	♀		
8	47	♀	Somvit [®] , Sedanoct [®]	Koma (Suicidversuch)
9	44	♂	Dolestan [®]	
10	21	♀	Hypnotica, Tranquilantien	
11	43	♀	Neogynon [®]	Beckenvenenthrombose bds. tiefe Beinvenenthrombose
12	25	♀	Oraconal [®] , Noracyclin [®]	
13	56	♀	Phenylbutazon	Thrombozytopenie aplastische Anämie
14	31	♂		
15	53	♀	Triamcinolon	Cushing
16	53	♂	Prednisolon	NNR-Insuffizienz
17	70	♂	Glibenclamid, Buformin	Hypoglykämie
18	63	♂	Novo-Rapitard [®] Insulin	
19	71	♀	Phenprocoumon	Subarachnoidalblutung (Quick < 10 %)
20	43	♀	Spironolacton u. Kalium	Hyperkaliämie
21	37	♀	Liquidepur [®] u.a. Laxantien	Hypokaliämie (2.1 - 2.5 mval/l)
22	64		Nitrofurantoin	hämolytische Anämie

Tabelle 12

Häufig angewendete Arzneimittel ohne Nebenwirkungen

	n (Patienten)	relative % (555=100)
Novalgin	188	33.8
Mogadan	146	26.3
Daluwal	71	12.7
Valoron	69	12.4
Vibramycin	65	11.7
Gelusil Lac	61	10.9
Dolantin	54	9.7
Spasmo-Cibalgine Supp.	54	9.7
Kalinor Brause	54	9.7
Baralgin	50	9.0

Tabelle 13

Nebenwirkungen von Digoxin allein und in Kombination mit Diuretika

	1	2	3	4	5	6	7	8		9 (3+5)	10 (4+6)	
Digoxin	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	
Spiroinol.	-	+	-	-	+	+	+	-		+und-	+und-	
Mefrusid	-	-	+	-	+	-	+	+		+	-	
Furosemid	-	-	-	+	-	+	+	+		+	-	
Neben- wirkungen									gesamt			9+10
+	4 (1) 2.7 %	2 (2) 18.1 %	2 (1) 4.6 %	5 (1) 33 %	0 (-)	5 (3) 15.1 %	0 (-)	0 (-)	18 (5) 6.6 %	2 (-) 2.9 %	10 (-) 20.8 %	12 (-) 10.4 %
-	141	9	41	10	24	28	0	0	253	65	38	103
gesamt	145	11	43	15	24	33	0	0	271	67	48	115

Zahl der Patienten in Klammern = Patienten mit Nebenwirkungen, die sich als Arrhythmie manifestierten

Tabelle 14

Diagnosen und Zahl der Verstorbenen

	Verstorbene		
	n	n	%
Patientenzahl insgesamt	555	24	4.3
Diagnosen			
Herzinsuffizienz	133	11	8.3
Leberzirrhose	27	1	3.7
Diabetes mellitus	76	2	2.6
Hypertonie	50	0	0
Angina pectoris	36	0	0
Patienten mit Nebenwirkungen	76	6	7.9

Tabelle 15

Arzneimittelanwendungen bei Patienten, die im
Krankenhaus verstorben sind

	Verstorbene		
	n	n	%
Patientenzahl insgesamt	555	24	4.3
behandelt mit:			
Glukose 5 % Infusion	54	15	27.8
Elektrolytlösung	54	15	27.8
Pethidin	54	14	26.0
Ampicillin	78	10	12.8
Spironolacton	80	10	12.5
Furosemid	109	12	11.0
Tilidin	69	7	10.1
Abführmittel	176	8	10.0
Spasmo-Cibalgin Supp. ^R	54	5	9.3
Dipyron	188	17	9.0
Promethazin	128	11	8.6
Kalium jodatum	89	7	7.9
Digoxin	271	20	7.4
Prednisolon	87	6	6.9
Nitrazepam	146	9	6.2
Diazepam	264	12	4.6
Mefrusid	94	4	4.3
Baralgin ^R	50	2	4.0
Kaliner Brause ^R	54	2	3.7
Doxycyclin	65	1	1.5

Tabelle 16

Vergleich der Nebenwirkungsraten in Krankenhäusern verschiedener Untersucher

Untersucher	Erhebungsjahr Land	Erhebungsdauer (Monate)	Gesamtzahl Patienten	Pat.mit NW	NW-Rate (%)
MacDonald, Mackay (82)	1962 USA	12	9557	98	1
Weber u.a. (24)	1971 Deutschl.	10	3608	288	7.9
Schimmel (99)	1960/61 USA	8	1014	103	10.0
Smith, Seidel u.a. (11)	1965 USA	12	900	97	10.8
Gardner, Watson (100)	1968 USA	5	555	66	11.9
Seidl, Cluff u.a. (9/15)	1965 USA	3	714	97	13.6
eigene	1972/75	42	555	76	13.7
Hurwitz, Wade (6)	1965/66 England	12	586	96	16.4
Klein, Sturm (101)	1972 Schweiz	12	914	171	18.7
Gardner, Watson	1969 USA	3	384	82	21.4
Stephany, Rahn u.a. (25)	1974/75 Deutschl.	12	1592	358	22.5
Boston Collaborative Drug Surveillance (31/35)	seit 1966 multinational	laufend	11526*	3240*	28.1

* Zahlen von 1973

Tabelle 17

Krankenhauseinweisung wegen Nebenwirkungen
Vergleich mit anderen Untersuchern

Untersucher, Land	Krankenhauseinweisung wegen NW in %
1. Caranasos, USA (97)	2.9
2. Boston Coll. Surv., USA (31, 35, 51) ¹	3.7
3. Seidel, Thornton, Cluff, USA (9)	3.9
4. eigene Untersuchung	4.0 (inkl. Vergiftungen)
5. Hurwitz, England (98)	5.0 (inkl. Vergiftungen)

Tabelle 18

Die häufigsten Diagnosen nach Organsystemen
(Gesamtzahl der Diagnosen = 100 %)

	n	%
Herz-Kreislaufkrankungen	518	41.3
Herzinsuffizienz einschl.	160	
Rhythmusstörungen	62	
Ischäm. Herzkrankheiten	50	
Essentielle Hypertonie	49	
Krankheiten der Venen und Lymphgefäße	39	
rheumat. Herzerkrankungen	140	11.1
Magen-Darmkrankheiten		
Leberzirrhose	32	
Gallenwegserkrankungen	27	
Lebererkrankungen einschl. Hepatitis	26	
Speiseröhren, Magen, -Zwölffingerdarmkrankungen	24	
Atemwegserkrankungen	123	9.8
Bronchitis, Emphysem, Asthma	62	
Pneumonien	31	
Endokrine Erkrankungen	106	8.5
Diabetes mellitus	76	
Schilddrüsenerkrankungen	13	
Bösartige Neubildungen	100	8.0
Karzinome	78	
Leukämien	13	
Erkrankungen der Niere und ableit. Harnwege	59	4.7
Harnwegsinfekte	18	
Pyelonephritis	10	
Krankheiten des Bewegungsapparates	30	2.4
Psychische Erkrankungen	29	2.3

Tabelle 19

Vergleich der Häufigkeiten von Krankheitsgruppen
(% der Diagnosen)

	USA und Schottland	Klinikum Steglitz
Herz-Kreislaufferkrankungen	36	41
Magen-Darmerkrankungen	12	11
Atemwegserkrankungen	10	10
Endokrine Erkrankungen	8	8.5
Bösartige Tumoren	7	8
Blutkrankheiten	3	
Krankheiten des Bewegungsapp.	3	2.4

Tabelle 20

Vergleich der Anwendung antihypertensiver Medikamente(%)
im Krankenhaus

	Klinikum Steglitz	U S A *	Schottland *
a-Methyldopa	54	27	54
Thiadiaziddiuretika und Verwandte	42	40	5
Reserpin	16	4	-
Clonidin	10	-	5
Kombinationspräparate	8	5	-
Propranolol	4	4	7
Spironolacton	4	4	-
Bethanidin	-	-	12
Debrisoquin	-	-	5

* Das Datenmaterial zu den Zahlen aus den USA stammt aus 8 verschiedenen Krankenhäusern in Boston, Providence, Syracuse, Tuscon und Richmond, das Datenmaterial aus Schottland stammt aus 2 Krankenhäusern in Glasgow. Alle Krankenhäuser sind dem "Boston Collaborative Drug Surveillance Program" angeschlossen.

Tabelle 21

Vergleich der Nebenwirkungsraten von Arzneimitteln

	Berlin		U S A		Schottland	
	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Ampicillin	12/112	10.7	24/223	10.8	11/107	10.3
Digoxin	18/271	6.6	46/415	11.1	12/111	10.8
Furosemid	3/109	2.8	34/280	12.2	19/155	12.3
Diazepam	3/264	1.1	22/420	5.2	1/91	1.1

Tabelle 22

Vergleich der relativen Häufigkeit in der Anwendung von Chemotherapeutika bei bakt. Infektionen (Gesamtzahl der mit Chemotherapeutika behandelten Patienten = 100)

	Berlin	U S A	Schottland
Ampicillin	43	24	41
Penicillin G	-	11	-
Co-Trimoxazol	10	-	24
Tetracycline	26	6	12
Gentamicin	6	6	-
Cephalosporine	2	6	-
orales Penicillin	2	6	-

Tabelle 23

Vergleich der Häufigkeit von Arzneimittelanwendungen
bei Männern und Frauen (n=Patienten)

	Pat.insgesamt n	Männer n	%	Frauen n	%
	555	266	48	289	52
<u>behandelt mit:</u>					
Pethidin	54	25	46	29	54
Tilidin	69	38	55	31	45
Dipyrone	188	79	42	109	58
Baralgin	50	29	58	21	42
Spasmo-Cibalgine Supp. ^R	54	21	39	33	<u>61</u>
Spironolacton	80	40	50	40	50
Mefrusid	94	46	49	48	51
Furosemid	109	49	45	60	55
Ampicillin	78	37	47	41	53
Doxycycline	65	29	45	36	55
Promethazine	128	56	44	72	56
Nitrazepam	146	67	46	79	54
Diazepam	264	125	47	139	53
Bromhexine	107	63	59	44	41
Potassium iodide	89	47	53	42	47
Metaproterenol	63	36	57	27	43
Digoxin	271	131	48	140	52
Prednisolone	87	39	45	48	55
Gelusil Lac ^R	61	31	51	30	49
Atropine	71	36	51	35	49
Glucose-Infusion 5%	54	18	<u>33</u>	36	<u>67</u>
Electrolyte solution	54	19	<u>35</u>	35	<u>65</u>
Liquidepur ^R	80	30	<u>37</u>	50	<u>63</u>
Daluwal ^R	71	23	<u>32</u>	48	<u>68</u>
Kalinor Brause ^R	54	18	<u>33</u>	36	<u>67</u>

7. Literaturverzeichnis

1. STOCKHAUSEN, J.: Erfassen, Sammeln und Auswerten von Arzneimittelnebenwirkungen.
Int.J.Clin.Pharm.5 No.4, 460-463 (1972)
2. HOMANN, G. Die Erfassung und Vermeidung von Arzneimittelschäden. 20-jährige Erfahrung in der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.
Internist 14, 19-24 (1973)
3. KIMBEL, K.H. Perspektiven der Arbeit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft(1).
Der Arzt, 536-540, 10 (1974)
4. KIMBEL, K.H. Perspektiven der Arbeit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft(2).
Der Arzt, 594-600, 11 (1974)
5. KIMBEL, K.H. Erfassung und Bewertung von Arzneimittelnebenwirkungen in der Praxis des niedergelassenen Arztes.
Sonderdruck aus "Monatskurse für die Ärztliche Fortbildung", 23. Jahrg. No. 11, 446-449, (1973)
6. HURWITZ, N., WADE, O.L.: Intensive hospital monitoring of adverse drug reactions.
Brit.Med.J., 1, 531-536, (1969)
7. CLUFF, L., THORNTON, G.F.: Studies on the Epidemiology of Adverse Drug Reactions.
I. Methods of Surveillance.
J.A.M.A., Vol. 188 No. 11, 976-983 (1964)
8. SMITH, J.W., JOHNSON, J.E.: Studies on the Epidemiology..
II. An Evaluation of Penicillin Allergy.
New Engl.J. of Med. 274, 998-1002 (1966)
9. SEIDL, L.G., THORNTON, G.F.: Studies on the Epidem....
III. Reactions in Patients on a General Medical Service.
Bull.J. Hopkins Hosp. 119, 299-315 (1966)

10. THOBURN, R., JOHNSON, J.: Studies on the Epidem...
IV. The Relationship of Cephalo-
tin and Penicillin Allergy.
J.A.M.A., Vol. 198, 345-348, (1966)
11. SMITH, J.W., SEIDL, L.G.: Studies on the Epidemiology...
V. Clinical Factors Influencing
Susceptibility.
Ann. Int. Med. Vol. 65 No. 4, 629-640, (1966)
12. STUART, R.B., CLUFF, L.: Studies on the Epidem...
VI. Utilization and interactions of
prescription and nonprescription
drugs in outpatients.
J. Hopkins Med. J., Vol. 129, No. 6
319-331 (1971)
13. CLUFF, L.E. Adverse Drug Reactions: Need for
Detection and Control.
Am. J. of Epidemiology, Vol. 94,
405-408 (1971)
14. SEIDL, L.G., THORNTON, G.: Epidemiological Studies
of Adverse drug reactions.
Am. J. Public Health and the Nat. Health,
Vol. 55, No. 8, 1170-1175 (1965)
15. SEIDL, L.G., SMITH, J.W.: Epidemiological study of
Adverse Drug Reactions.
Sc. Assoc. Am. Phys. 78, 255-268 (1965)
16. CLUFF, L.E. Epidemiology of Adverse Drug React.
Med. Coll. of Virginia Quarterly,
Vol. 3, No. 2, 72-76 (1967)
17. CLUFF, L.E. Diagnosing adverse drug reactions
in hospitalized patients.
Hospital Physician 12, 38-58 (1971)
18. CLUFF, L.E. Diagnosing adverse drug reactions
in outpatients.
Hosp. Physician, 56-101, (1971)
19. CLUFF, L.E., MONROE, J.: Problems with Multiple Drugs.
Intern. Anesthesiology Clinics Phar-
macology for the Preoperative visit,
Vol. 6, No. 1 19-31 (1968).

20. CLUFF, L.E., GARDNER, P.: The Epidemiology of Adverse Drug Reactions. A Review and Perspective.
John Hopkins Med. J. Vol. 126 No. 2
77-87 (1970)
21. CLUFF, L.E. The Prescribing Habits of Physicians.
Hospital Practice, 101-104 (1967)
22. CALDWELL, J.R. Adverse Reactions to Antimicrobial Agents.
J.A.M.A. Vol. 230 No. 1, 77-80 (1974)
23. COHEN, L.S., FEKELY, F.R.: Studies of the Epidemiology of Staphylococcal Infection
V. The Reporting of Hospital-acquired Infection.
J.A.M.A. Vol. 180 No. 10, 87-90 (1962)
24. WEBER, E., GUNDERT-REMY, U.: Zur Erfassung von Arzneimittelnebenwirkungen in einer Medizin. Universitätsklinik.
Verh. Deutsche Gesellschaft Inn. Med.
78, 1574-1577 (1972)
25. STEPHANY, W., RAHN, K.H.: Zahl und Art von Arzneimittelnebenwirkungen in einer Medizin. Klinik.
DMW, 101, 9-13 (1976)
26. SLONE, D., JICK, H.: Drug Surveillance Utilising Nurse Monitors.
Lancet, 901-903 (1966)
27. ALLEN, M.D., GREENBLATT, D.J.: Role of nurse and pharmacist monitors in the BCDSF.
Drug Intelligence and Clin. Pharm.
648-654, (1975)
28. BCDSF Drug Surveillance. Problems and Challenges.
Pediatric Clinics of North America
Vol. 19 No. 1, 117-129 (1972)
29. JICK, H. Comprehensive Drug Surveillance
J.A.M.A. Vol. 213 No. 9, 1455-1460 (1970)
30. BORDA, I., SLONE, D.: Assessment of Adverse Reactions within a Drug Surveillance Program.
J.A.M.A. Vol. 205, No. 9, 645-647 (1968)

31. JICK, H. Drug Surveillance: The Boston Collaborative Program. Hospital Practice, 145-153 (1974)
32. MILLER, R. Drug Surveillance utilizing epidemiologic methods. A Report from the BCDSP. Am. J. of Hospital Pharmacy 30, 584-592 (1973)
33. SHAPIRO, S., JICK, H.: Drug Monitoring in the Evaluation of Drug Toxicity in Phase IV. In "Drug induced Clin. Toxicity" Ed. by F. Gilbert, Mc Mahon (1974)
34. SHAPIRO, S., SLONE, D.: Identification of Drug Interaction from Clin. Epidemiolog. Data. In "Drug Interactions" ed. by P. L. Morselli, S. Garattini and S. N. Cohen. Raven Press, N.Y. (1974)
35. MILLER, R. Comprehensive prospective drug surveillance. A Report from the BCDSP. Pharm. Weekblad, 109 No. 20, 461-481 (1974)
36. JICK, H., SLONE, D.: A new method for assessing the clinical effects of oral analgesic drugs. Clin. Pharm. and Therapeutics Vol. 12 No. 3, 456-463 (1971)
37. JICK, H., SLONE, D.: Efficacy and Toxicity of Heparin in Relation to Age and Sex. New Engl. J. of Med. 279, 284-286 (1968)
38. BCDSP Excess of Ampicillin Rashes associated with Allopurinol or Hyperuricemia. New Engl. J. of Med. 286, 505-507 (1972)
39. JICK, H. Drug Interactions evaluated from Drug Surveillance. In "Drug Interactions" ed. by P. L. Morselli, S. Garattini, S. N. Cohen. Raven Press, N.Y. (1974)
40. BCDSP Acute Adverse Reactions to Prednisone in relation to dosage. Clin. Pharm. and Therap. Vol. 13, No. 5 694-698 (1972)

41. SLONE, D., JICK, H.: Intravenously given Ethacrynic Acid and Gastrointestinal Bleeding. J.A.M.A. Vol. 209, 1668-1671 (1969)
42. BCDSP Drug Induced Convulsions. Lancet, 677-679 (1972)
43. BCDSP Drug Induced Extrapyrarnidal Symptoms. J.A.M.A. Vol. 224 No. 6, 889-891 (1973)
44. BCDSP Drug Induced Anaphylaxis. J.A.M.A. Vol. 224 No. 5, 613-615 (1973)
45. BCDSP Drug Induced Deafness. A cooperative Study. J.A.M.A. Vol. 224, No. 4, 515-516 (1973)
46. SWETT, CH. Drug Induced Dystonia. A Report from the BCDSP.
47. RAY, W.A., FEDERSPIEL, C.F.: Prescribing of Chloramphenicol in Ambulatory Practice. An Epidemiologic Study among Tennessee Medicaid Recipients. Ann. Int. Med. 84, 266-277 (1976)
48. BCDSP Dipyrone as a cause of drug rashes. An Epidemiological Study. Intern. J. of Epidemiology, Vol. 2 No. 2 167-170 (1973)
49. GOODMAN, L.S., GILMAN, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Fifth Ed., Mac Millan Co. N.Y. (1975)
50. BURCH, G.E. The practice of cardiology today. Am. Heart J. Vol. 85, No. 3, 291-293 (1973)
51. MILLER, R. Hospital Admissions due to adverse drug reactions. Arch. Intern. Med. Vol. 134, 219-223 (1974)
52. BCDSP Reserpine and Breast Cancer. Lancet, 669-671, (1974)
53. GROSS, F. Zwischenbericht zur Frage des erhöhten Brustkrebsrisikos durch Rauwolfia-Präparate. Deutsches Ärzteblatt, Heft 38, 2599 (1975)
54. WOOD, L. Treatment of Atherosclerosis and Thrombosis with Aspirin. Lancet, 2, 532 (1972)

55. BCDSP Regular Aspirin Intake and Acute Myocardial Infarction.
British Med. J., 440-443 (1974)
56. NORDENFELT, O., RINGERTZ, N.: Phenacetin takers dead with renal failure.
Acta Med. Scand. Vol. 170. 385-402 (1961)
57. GRIMLUND, K. Phenacetin and renal damage at a Swedish factory.
Acta Med. Scand. Vol. 174, Suppl. 405, 3-26.
58. SPÜHLER, O., ZOLLINGER, H.: Klin. Med. 151, No. 1 (1953)
59. THÖLEN, H., Ein Beitrag zur Genese der interstit. Nephritis.
Schweiz. Med. Wschr. 86, 946-949, 978-981 (1956)
60. MOESCHLIN, S. Phenacetinsucht und -schäden. Innenkörperanämien und interstitielle Nephritis.
Schweiz. Med. Wschr. 87, 123-128 (1957)
61. GURTNER, H. P. Häufen sich die primär vaskulären Formen des chronischen cor pulmonale?
Schweiz. Med. Wschr. 98 Nr. 41, 1579-1589, 1695-1707 (1968)
62. GURTNER, H. P. Häufung der primär vaskulären pulmonalen Hypertonie in der Schweiz 1967-70.
Schweiz. Med. Wschr. 100, Nr. 50, 2146-2159 (1970)
63. GREISER, E. Epidemiologische Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Appetitzüglereinnahme und primär vaskulärer pulmonaler Hypertonie.
Internist 14, 437-442 (1973)
64. SMADEL, J. E. Chloramphenicol in the treatment of infectious diseases.
Am. J. Med. 7, 671-685 (1949)
65. REPORT TO THE COUNCIL ON DRUGS: Blood dyscrasias associated with Chloromycetin therapy.
J. A. M. A. Vol. 172 No. 18, 2044-2045 (1960)
66. DAMESHEK, W. Chloramphenicol-A new warning.
J. A. M. A. Vol. 174 No. 14, 1853-1854 (1960)

67. WALLERSTEIN, R.O., CONDIT, P.K.: Statewide study of Chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia.
J.A.M.A. Vol. 208 No. 11, 2045-2050 (1969)
68. ERSLEV, A. Hematopoietic depression induced by Chloromycetin.
Blood, Vol. 8, 170-174 (1953)
69. YUNIS, A.A. Chloramphenicol induced bone marrow suppression.
Sem. in Hematology Vol. 10 No. 3
225-234 (1973)
70. Mortality from Chloramphenicol
Brit. Med. J. 1019-1020 (1961)
71. KÄHLER, H.J. Kritische Beurteilung der Blutschäden durch Chloramphenicol.
Internist, 3, 437-446 (1962)
72. PISCIOFFA, A.V. Drug induced leukopenia and aplastic anemia.
Clin. Pharm. and Therap. Vol. 12, No. 1
13-43.
73. WILLIAMS, D.M. Drug induced aplastic anemia.
Sem. in Hematology, Vol. 10, No. 3
195-223 (1973)
74. PFEIFFER, R.A., KOSENOW, W.: Zur Frage einer exogenen Verursachung von schweren Extremitätenmißbildungen.
MMW, 2, 68-74 (1962)
75. LENZ, W., KNAPP, K.: Die Thalidomid-Embryopathie.
DMW, 87, Jahrg. 24, 1232-1242 (1962)
76. SPEIZER, F.E., DOLL, R.: A Century of Asthma Deaths in Young People.
Brit. Med. J. 3, 245-246 (1968)
77. SPEIZER, F.E., DOLL, R.: Observations on recent increase in mortality from asthma.
Brit. Med. J. 1, 335-339 (1968)
78. SPEIZER, F.E., DOLL, R.: Investigation into use of drugs preceding death from asthma.
Brit. Med. J. 1, 339-343 (1968)

79. HEAF, P. J. D. Deaths in asthma: A therapeutic misadventure?
Brit. Med. Bull. Vol. 26 No. 3, 245-247
(1970)
80. STOLLEY, P. D. Asthma mortality. Why the United States was spared an epidemic of deaths due to asthma.
Americ. Rev. of Respiratory Disease
Vol. 105, 883-890 (1972)
81. INMAN, W. H. W., ADELSTEIN, A. M.: Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use of pressurised aerosols.
Lancet 2, 279-285 (1969)
82. MC DONALD, M. G., MC KAY, B. R.: Adverse drug reactions.
J. A. M. A. Vol. 190 No. 12, 115-118 (1964)
83. RITSCHER, W. A. Bioavailability in the clinical evaluation of drugs.
Drug Intell. and Clin. Pharmacy,
Vol. 6, 246-256 (1972)
84. VARLEY, A. B. The generic inequivalence of drugs.
J. A. M. A. Vol. 206 No. 8, 1745-1748 (1968)
85. KOCH-WESER, J. Bioavailability of drugs (First of two parts).
New Engl. J. of Med. 233-237 (1974)
- 85a. KOCH-WESER, J. Bioavailability of drugs (Second of two parts).
New Engl. J. of Med. 503-506 (1974)
86. DOST, F. H. Definition der Begriffe Availments und Availability.
Kli. Wo. 53, 145-146 (1975)
87. KIMBEL, K. H. Ist die biologische Verfügbarkeit von Arzneimitteln für die Praxis wichtig?
Arzneiverordnung in der Praxis I/75.
88. KUSCHINSKY, G. Biologische Verfügbarkeit von Arzneimitteln bei verschiedenen Zufuhrwegen.
Deutsches Ärzteblatt, Heft 33, 2299-2302 (1975).

89. LINDENBAUM, J., MELLOW, M.H.: Variation in biologic availability of digoxin from four preparations.
New Engl. J. of Med. Vol. 285 No. 24
1344-1347 (1971)
90. LINDENBAUM, J. Bioavailability of different lots of digoxin tablets from the same manufacturer.
Clin. Pharm. and Therapeutics, Vol. 17
No. 3, 296-301 (1974)
91. BLAIR, D.C., BARNES, R.W.: Biological availability of Oxytetracycline-HCL capsules:
A comparison of all manufacturing sources supplying the United States market.
J. A. M. A. Vol. 215, No. 2, 251-254 (1971)
92. GLAZKO, A.J., KINKEL, A.W.: An evaluation of the absorption characteristics of different Chloramphenicol preparations in normal human subjects.
Clin. Pharm. and Therapeutics
Vol. 9 No. 4, 472-483 (1968)
93. GILFRICH, H.J., SCHÖLMERICH, P.: Digitalisintoxikation
DMW, 100, 831-838 (1975)
94. JAHRMÄRKER, H. Probleme der Digitalisintoxikation
Digitalistherapie, Springer Verlag
Berlin-Heidelberg-New York, 80-84
(1975)
95. KEWITZ, H. Erfassung von Nebenwirkungen durch systematische und gezielte Untersuchungen.
Drug Research, 23 Nr. 8a, 1208-1212
(1973)
96. KEWITZ, H. Erfassung von Nebenwirkungen durch systematische und gezielte Untersuchungen.
Drug Res. 25, Nr. 7a, 1212-1215 (1975)

97. CARANASOS, G. J., STEWART, R. B.: Drug induced illness leading to hospitalisation.
J.A.M.A. Vol. 228, No. 6, 713-717 (1974)
98. HURWITZ, N. Admission to hospital due to drugs.
Brit. Med. J. 1, 539-540 (1969)
99. SCHIMMEL, E. M. The Hazards of Hospitalisation.
Ann. of Intern. Med. Vol. 60 No. 1,
100-110 (1964)
100. GARDNER, P., WATSON, L. J.: Adverse drug reactions:
A pharmacist-based monitoring system.
Clin. Pharm. and Therapeutics
Vol. 11 No. 6, 802-807 (1970)
101. KLEIN, U., KLEIN, M. Die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Dauer des Spitalaufenthaltes.
Schweiz. Med. Wschr. 104, 1892-1893 (1974)
102. KOCH-WESER, J. Definition and classification of adverse drug reactions.
Drug Inf. Bull. 2, 72-78, (1968)
103. LONG, J. W. Definition, classification and description of adverse drug reactions.
Drug Inf. Bull. 2, 78-81 (1968)
104. ROSSI, A. C. Definition and grading mechanisms used to identify adverse drug reactions.
Drug Inf. Bull. 2, 81-84 (1968)
105. CLUFF, L. E., PETRIE, J. C.: Clinical effects of interaction between drugs.
Excerpta Medica, Amsterdam (1975)
106. SHAPIRO, S., SLONE, D.: Fatal drug reactions among medical inpatients.
J.A.M.A. Vol. 216, No. 3, 467-472 (1971)
107. GIRDWOOD, R. H. Death after taking medicaments.
Brit. Med. J. 1, 501-504 (1974)
108. BÖTTIGER, L. E., NORDLANDER, M.: Deaths from drugs.
An analysis of drug induced deaths reported to the swedish adverse drug reaction committee during a five-year period.
J. Clin. Pharm. 14, 401-407 (1974)

- 109.KOCH-WESER,J. Fatal reactions to drug therapy.
New Engl.J.of Med.302-303(1974)
- 110.COULL,D.C.,CROOKS,J.:Amitryptiline and cardiac
disease.Risk of sudden death identified by monitoring system.
Lancet,590-591(1970)
- 111.EDIDORIAL On sudden death.
Circulation,Vol.XLIII,7-10(1971)
- 112.KULLER,L.,LILIENFELD,A.:Epidemiological study of
sudden and unexpected deaths due to arteriotic heart disease.
Circulation,Vol.XXXIV,1056-1068(1966)
- 113.MYERBURG,R.J.,DAVIS,J.H.:The medical ecology of
public safety.
I.Sudden death due to coronary heart disease.
Am.Heart J.Vol.68 No.5,586-595(1964)
- 114.RICHARDSON,H.L.,GRAUPNER,K.I.:Intramyocardial
lesions in patients dying suddenly and unexpectedly.
J.A.M.A.Vol.195,No.4,114-120(1966)
- 115.BCDSP Technical Manual
- 116.MACH,E.P.,VENULET,J.:The economics of adverse
reactions to drugs.
WHO Chronicle,29,79-84(1975)

Herrn Prof.Dr.med.Helmut K e w i t z danke ich
für die Überlassung des Themas und für wertvolle
Anregungen.

Lebenslauf

Am 16.04.1941 wurde ich Werner, Fritz A l t w e i n, als zweites Kind des Kapellmeisters Werner Altwein und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Sonesson in Posen/Westpreußen geboren.

1955 beendete ich die 8.Volksschulklasse in Frauenstein/Erzgeb. Von 1955-57 Besuch der Oberschule Freiberg/Sa., anschließend von 1958-60 Besuch des Gymnasiums Geislingen/Steige in Württemberg. Ab Frühjahr 1960 war ich Schüler der Schillerschule, Oberschule Wissenschaftl. Zweiges, in Berlin Charlottenburg, wo ich 1964 das Abitur bestand.

Im Wintersemester 1964 begann ich mit dem Medizinstudium an der Freien Universität Berlin. Hier bestand ich 1968 das Physikum und im Sommersemester 1971 das medizinische Staatsexamen. Seit 1. Oktober 1972 arbeite ich als Wissenschaftlicher Assistent am Institut für Klinische Pharmakologie im Klinikum Steglitz der FUB bei Prof. H. Kewitz, wo ich auch die vorliegende Arbeit anfertigte.

